

Translation of JP(A)2000-72773 A

Applied: August 28, 1998
Application No.: H10-259261
Laid-Open: March 7, 2000

TITLE: PURINE DERIVATIVES

INVENTOR: Shogo Sakuma, Takeshi (or Goo) Endo, and Masashi (or Tadashi) Kobayashi

APPLICANTS: Zeria Pharmaceutical and Japan Chemifa

1. TITLE OF INVENTION

Purine derivatives

2. ABSTRACTS

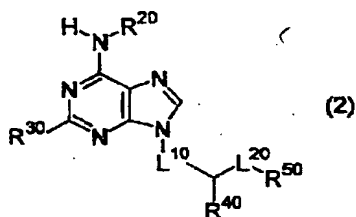
[Goals]

To offer purine derivatives which demonstrate remarkable treatment effect for the liver diseases without heavy side effects.

[Solution]

Liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (2) below, its physiologically allowable salts, or their similar compounds:

[wherein R^{20} expresses $-(CH_2)_m - R^{60}$; R^{60} is a hydrogen atom, an alkyl group, an alkoxy group, a substituted aryl group, or a substituted heterocyclic group; m is the

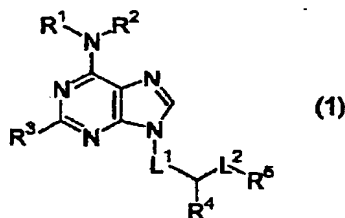


number 1 to 6; R^{30} expresses a fluorine atom or a trifluoro methyl group; R^{40} is a hydrogen atom or an alkyl group; R^{50} is the aryl group with the specific substitution group or the heterocyclic group with the specific substitution group; L^{10} and L^{20} are either a single bond or an alkylene group; wherein the aryl group in R^{50} has the specific substitution group when R^{20} is a methyl group and R^{30} is a trifluoro methyl group].

3. PATENT CLAIM

[Claim 1]

Liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) below or its physiologically allowable salts as the effective component:



[herein R^1 and R^2 may be the same or different from each other and express a hydrogen atom or $-(CH_2)_n - R^6$, wherein R^6 is a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and n is the integer from 1 to 6;

R^3 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, a trifluoro methyl group or a nitro group;

R^4 is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms;

R^5 is: an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and

L^1 and L^2 may be the same or different from each other and express either a single bond or an alkylene group with 1 to 6 carbon atoms;

wherein in the case of R^1 being a hydrogen atom, R^2 being a methyl group, both L^1 and L^2 being a single bond, and R^3 being a trifluoro methyl group, a phenyl group of aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 in R^5 possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10].

[Claim 2]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component which is described in Claim 1 wherein R^6 in the general formula (1) expresses a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; and a phenyl group, a naphthyl group, quinolyl group, 1, 2, 3, 4-tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, pyridyl group, or pyrimidyl group, which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and n is an integer from 1 to 3.

[Claim 3]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component which is described in Claim 1 wherein R^3 in the general formula (1) expresses a hydrogen atom, a fluorine atom, or a trifluoro methyl group; and R^4 is a hydrogen atom or a methyl group.

[Claim 4]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component which is described in Claim 1 wherein R^5 in the general formula (1) expresses a quinolyl group, 1, 2, 3, 4-tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, pyridyl group, or pyrimidyl group, which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

[Claim 5]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component which is described in Claim 1 wherein R^3 in the general formula (1) expresses a halogen atom and R^5 is a phenyl or naphthyl group which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

[Claim 6]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component

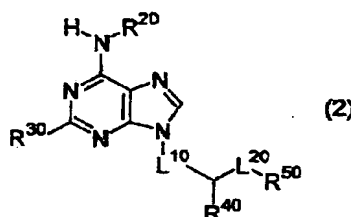
which is described in Claim 1 wherein both L^1 and L^2 in the general formula (1) are a single bond.

[Claim 7]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component which is described in Claim 1 wherein R^1 in the general formula (1) is a hydrogen atom and R^2 is a methyl group, iso-butyl group, benzyl group or a methoxy ethyl group.

[Claim 8]

Purine derivative expressed by the general formula (2) below or its physiologically allowable salts:



[herein R^{20} expresses the group $-(CH_2)_m - R^{60}$, wherein R^{60} is a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and m is the integer from 1 to 6;

R^{30} expresses a fluorine atom or a trifluoro methyl group;

R^{40} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms;

R^{50} is: an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and

L^{10} and L^{20} may be the same or different from each other and express either a single bond or an alkylene group with 1 to 6 carbon atoms;

wherein in the case of R^{20} being a methyl group and R^{30} being a trifluoro methyl group, an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 in R^{50} possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10].

[Claim 9]

The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts described in Claim 8 wherein R^{60} in the general formula (2) expresses a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms and m is 1; R^{30} is a fluorine atom or a trifluoro methyl group; R^{40} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; R^{50} expresses a phenyl group, thienyl group, pyridyl group, furyl group, quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, or benzoimidazolyl group, which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and both L^{10} and L^{20} express a single bond; wherein in the case of R^{60} being a hydrogen atom and R^{30} being a trifluoro methyl group, a phenyl group in R^{50} characteristically possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10].

[Claim 10]

The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts described in Claim 8 wherein R^{20} in the general formula (2) expresses a methyl group, R^{30} is a fluorine atom, R^{40} is either a hydrogen atom or a methyl group, and R^{50} is a phenyl group which may possess one substitution group of a nitro group, a chlorine atom, an amino group or a dimethyl amino group.

[Claim 11]

The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts described in Claim 8 wherein R^{20} in the general formula (2) expresses a methyl group, R^{30} is a trifluoro methyl group, R^{40} is a hydrogen atom, and R^{50} is either a thienyl group or a furyl group.

3. DETAILED EXPLANATION OF INVENTION

[Technical Fields Invention Belongs to]

The present invention relates to the purine derivatives useful as the liver disease treatment agent.

[Conventional Techniques]

As the currently marketed liver disease treatment agent, interferon (IFN), urso-deoxy cholic acid, glycyrrhetic acid, DL-methionine, and *glycyr-wrightine* [Note from the Translator-1] are known. Among them, interferon is known to be effective for C-type hepatitis, however, it also has a problem of severe side effects such as causing interstitial pneumonia and heavy depression. In addition, other compounds such as *glycyr-wrightine* present a weaker effect by the oral administration, therefore, they are usually administered by injection, which is an inconvenient administration method. Therefore, the liver disease treatment agent which does not present severe side effects and demonstrates apparent effect by the oral administration is strongly desired.

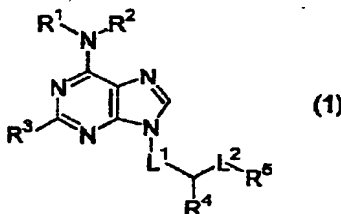
The compounds below having a purine ring as a mother skeleton are known, although they are not used as the liver disease treatment agent. The anti-convulsant effect is reported for 6- (methyl amino)- 9- (2- fluoro benzyl) purine (BWA 78U) [JP Kokai 60- 226880 and J. Med. Chem., 29, p1133- 1134 (1986)]. A selective inhibition effect for phosphodiesterase (IV) is reported for 6- (methyl amino)- 9- (2- fluoro benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (NCS-613) [J. Med. Chem., 40, p1768- 1770 (1997)]. Further, the anti- *lino* virus effect is reported for 6- (dimethyl amino)- 9- (3- dimethyl amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine, 6- (dimethyl amino)- 9- (3- amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine, 6- (dimethyl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl) purine, and 6- (dimethyl amino)- 9- (2- fluoro benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine [J. Med. Chem., 32, p1757- 1763(1989)]. Also the anti-epileptic effect is reported for 6- (dimethyl amino)- 9- benzyl purine (JP Kokai 60- 226880), 6- (methyl amino)- 9- benzyl purine [J. Med. Chem., 31, p606- 612 (1988)], and for 9- (2- fluoro benzyl) purine [J. Med. Chem., 29, p1133- 1134 (1986)], respectively.

[Problems Solved by the Invention]

The purpose of the present invention is to offer the novel treatment agent for the liver diseases such as C type hepatitis, alcohol type hepatitis, and hepatocirrhosis and the novel purine derivatives useful for the treatment of the liver diseases.

[Methods to Solve the Problems]

As a result of the research, the inventors of the present invention discovered that the purine derivatives expressed by the general formula (1) below and their physiologically allowable salts have the superior inhibition effect for the liver damage and completed the present invention. In other words, the present invention is the liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) below or its physiologically allowable salts as the effective component:



In the general formula (1), each code indicates the following meaning.

R^1 and R^2 may be the same or different from each other and express a hydrogen atom or $-(CH_2)_n - R^6$, wherein R^6 is a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and n is the integer from 1 to 6.

R^3 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, a trifluoro methyl group or a nitro group.

R^4 is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms.

R^5 is: an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

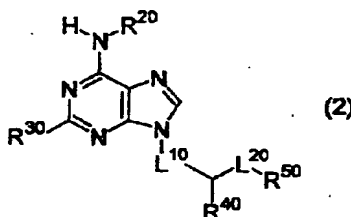
And L^1 and L^2 may be the same or different from each other and express either a single bond or an alkylene group with 1 to 6 carbon atoms.

However, in the case of R^1 being a hydrogen atom, R^2 being a methyl group, both L^1 and L^2 being a single bond, and R^3 being a trifluoro methyl group, a phenyl group of aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 in R^5 possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

The desirable forms of the liver disease treatment agent of the present invention are as following:

- 1) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein R^6 in the general formula (1) expresses a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; and a phenyl group, a naphthyl group, quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, pyridyl group, or pyrimidyl group, which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and n is an integer from 1 to 3.
- 2) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein R^3 in the general formula (1) expresses a hydrogen atom, a fluorine atom, or a trifluoro methyl group; and R^4 is a hydrogen atom or a methyl group.
- 3) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein R^5 in the general formula (1) expresses a quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, pyridyl group, or pyrimidyl group, which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.
- 4) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein R^3 in the general formula (1) expresses a halogen atom and R^5 is a phenyl or naphthyl group which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.
- 5) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein both L^1 and L^2 in the general formula (1) are a single bond.
- 6) The liver disease treatment agent comprising purine derivative or its physiologically allowable salts as the effective component wherein R^1 in the general formula (1) is a hydrogen atom and R^2 is a methyl group, iso-butyl group, benzyl group or a methoxy ethyl group.

Further, the present invention also offers the novel purine derivative expressed by the general formula (2) below or its physiologically allowable salts which demonstrate the superior liver disease treatment effect:



In the general formula (2), each code indicates the following meaning.

R^{20} expresses the group $-(CH_2)_m - R^{60}$, wherein R^{60} is a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms; an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and m is the integer from 1 to 6.

R^{30} expresses a fluorine atom or a trifluoro methyl group.

R^{40} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms.

R^{50} is: an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

And L^{10} and L^{20} may be the same or different from each other and express either a single bond or an alkylene group with 1 to 6 carbon atoms.

However, in the case of R^{20} being a methyl group and R^{30} being a trifluoro methyl group, an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 in R^{50} possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.

The desirable forms of the purine derivative and its physiologically allowable salts of the general formula (2) are as following:

- 1) The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts wherein R^{60} in the general formula (2) expresses a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms and m is 1; R^{30} is a fluorine atom or a trifluoro methyl group; R^{40} is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms; R^{50} expresses a phenyl group, thienyl group, pyridyl group, furyl group, quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, or benzoimidazolyl group, which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbons, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; and both L^{10} and L^{20} express a single bond; wherein in the case of R^{60} being a hydrogen atom and R^{30} being a trifluoro methyl group, a phenyl group in R^{50} characteristically possesses groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms, a chlorine atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms, and an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10.
- 2) The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts wherein R^{20} in the general formula (2) expresses a methyl group, R^{30} is a fluorine atom, R^{40} is either a hydrogen atom or a methyl group, and R^{50} is a phenyl group which may possess one substitution group of a nitro group, a chlorine atom, an amino group or a dimethyl amino group.
- 3) The purine derivative expressed by the general formula (2) or its physiologically allowable salts wherein R^{20} in the general formula (2) expresses a methyl group, R^{30} is a trifluoro methyl group, R^{40} is a hydrogen atom, and R^{50} is either a thienyl group or a furyl group.

[Execution Forms of the Invention]

The liver disease treatment agent comprising purine derivative expressed by the general formula (1) or its physiologically allowable salts as the effective component is interpreted in details.

In the purine derivative expressed by the general formula (1), R^1 and R^2 may be the same or different from each other and express a hydrogen atom or $-(CH_2)_n - R^6$. Here, R^6 is a hydrogen atom; an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms such as methyl group, ethyl group, propyl group, iso- propyl group, butyl group, and iso- butyl group; an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms such as methoxy group, ethoxy group, and propoxy group; an aryl group such as a phenyl group, of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms such as methyl group, ethyl group, propyl group, iso- propyl group, butyl group, and iso- butyl group, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms such as methoxy group, ethoxy group, and propoxy group, and an aryl group such as a phenyl group, of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group such as pyridyl group, furyl group, thienyl group, which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess the similar substitution groups. The letter n is an integer from 1 to 6 and more desirably 1 or 2. The desirable combination of R^1 and R^2 is: R^1 is a hydrogen atom and R^2 is a methyl group, ethyl group, propyl group, iso-butyl group, benzyl group, methoxy ethyl group, furfuryl group, or thienyl methyl group.

R^3 is desirably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, or a trifluoro methyl group. More desirable groups are a hydrogen atom, a fluorine atom, and a trifluoro methyl group.

R^4 is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms such as methyl group, ethyl group, propyl group, iso- propyl group, butyl group, and iso- butyl group. The desirable one is a hydrogen atom.

R^5 is: an aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 and which may possess 1 to 5 groups or atoms selected from the following group as the substitution groups: an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms such as methyl group, ethyl group, propyl group, iso- propyl group, butyl group, iso- butyl group, and tert- butyl group, an alkoxy group with 1 to 6 carbon atoms such as methoxy group, ethoxy group, and propoxy group, a halogen atom such as a fluorine atom and chlorine atom, a nitro group, a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl amino group with 1 to 6 carbon atoms such as methyl amino group, ethyl amino group, propyl amino group, iso- propyl amino group, butyl amino group, iso- butyl amino group, dimethyl amino group, and diethyl amino group, and an aryl group such as a phenyl group, of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 10; or a heterocyclic group which comprises 1 to 4 hetero atoms selected from the group of N, O, and S as the ring constituting atom and which may possess the similar substitution groups. Among the said substitution groups, the desirable ones are: a chlorine atom, a fluorine atom, tert-butyl group, hydroxyl group, nitro group, phenyl group, carboxyl group, dimethyl amino group, and amino group. The desirable aryl group of which ring constituting carbon atom number is from 6 to 12 are: a phenyl group or a naphthyl group. The desirable heterocyclic rings are: quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, pyridyl group, and

pyrimidyl group. More desirable ones are: quinolyl group, 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinolyl group, benzoimidazolyl group, furyl group, and thienyl group. Thienyl group and furyl group are particularly desirable.

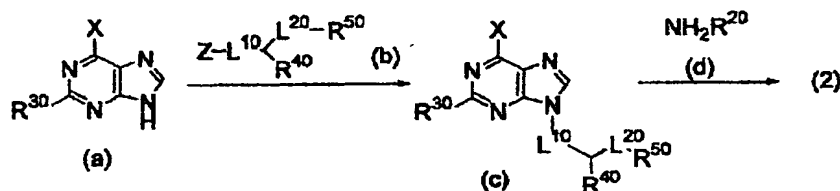
L^1 and L^2 may be the same or different from each other and express either a single bond or an alkylene group with 1 to 6 carbon atoms such as methylene group, ethylene group, propylene group, iso- propylene group, butylene group, and iso- butylene group. The desirable case is the single bond for both.

Among the purine derivatives expressed by the general formula (1), the known compounds or the compounds obtained by the known methods are listed in Table 2 later.

In the purine derivatives expressed by the general formula (2), the desirable examples for R^{20} , R^{40} , R^{50} , L^{10} , L^{20} and m are the similar groups, atoms, and numbers as shown for R^2 , R^4 , R^5 , L^1 , L^2 and n in the general formula (1), respectively.

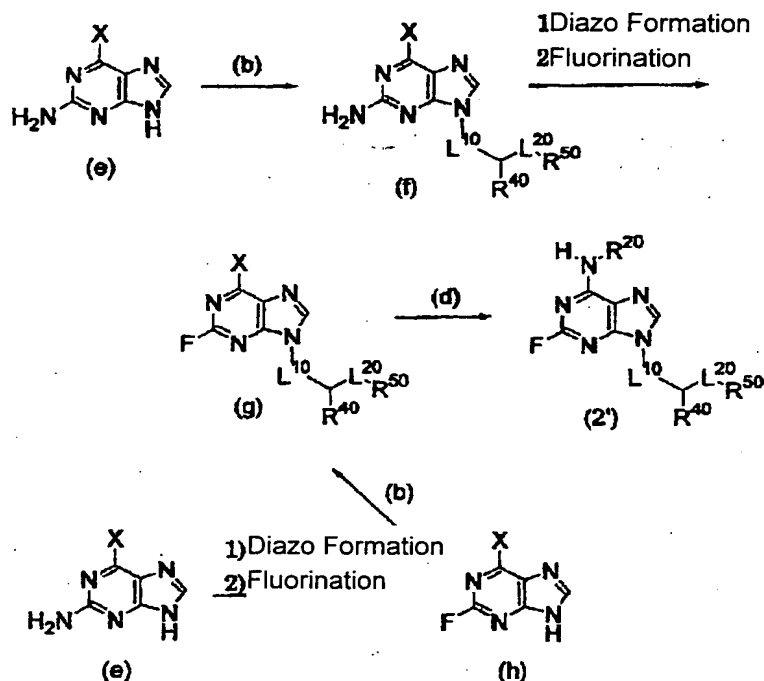
Then, some manufacturing methods for the novel purine derivatives expressed by the general formula (2) are exemplified below.

Synthesis route for purine derivatives expressed by the general formula (2) --- (I)



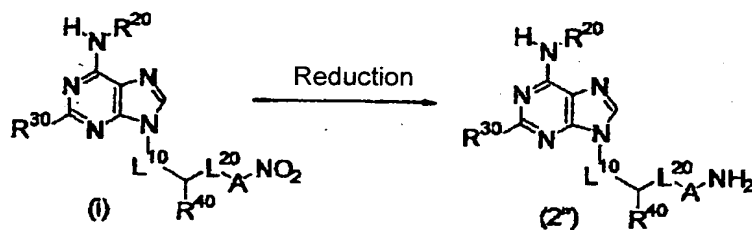
In the above synthesis route (I), X is a halogen atoms such as a chlorine atom or a bromine atom, and Z is a chlorine atom, bromine atom, iodine atom, tosyl oxy group, or a mesyl oxy group. R^{20} , R^{30} , R^{40} , R^{50} , L^{10} , and L^{20} indicate the same meanings listed above. The purine compound (c) is obtained by the reaction of the purine compound (a) and the compound (b). This reaction is carried out within the solvents such as dimethyl formamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), benzene, toluene, acetone, and dichloro methane under the existence of the base such as potassium carbonate, sodium carbonate, triethyl amine, and sodium hydroxide. The raw material, the purine compound (a) may be obtained by, for example, the method of Giner-Sorala [J. Am. Chem. Soc., 80. p5744- 5752 (1958)]. Then, the obtained purine compound (c) is reacted with amine compound (d) resulting in the purine derivative expressed by the general formula (2) of the present invention. This reaction is carried out within the solvents such as ethanol, methanol, benzene, dichloro methane, and tetrahydrofuran (THF) under the existence of the base such as potassium carbonate and triethyl amine.

Synthesis route for purine derivatives expressed by the general formula (2) --- (II)



The said synthesis route (II) is for the case of R³⁰ being a fluorine atom in the purine derivative expressed by the general formula (2). X, R²⁰, R⁴⁰, R⁵⁰, L¹⁰, and L²⁰ indicate the same meanings listed above. The purine compound (f) is obtained by the reaction of the purine compound (e) and the compound (b). This reaction is carried out by the similar method described in the reaction of the synthesis route (I). The obtained purine compound (f) is reacted with sodium nitrite within the solvent such as water, DMF, and THF to form diazo compound. Then fluorination agent such as 70% hydrofluoric acid- pyridine solution, tetrafluoro boric acid, tetrafluoro phosphoric acid, and hexafluoro germanic acid is reacted and further alkali such as sodium hydroxide is reacted to obtain the purine compound (g). After obtaining the purine compound (h) by performing the diazo formation and fluorination first, the reaction with the compound (b) also results in the purine compound (g). The reaction of the purine compound (g) with the amine compound (d) results in the purine derivative (2') of the present invention which has a fluorine atom as R³⁰, among those purine derivatives expressed by the general formula (2).

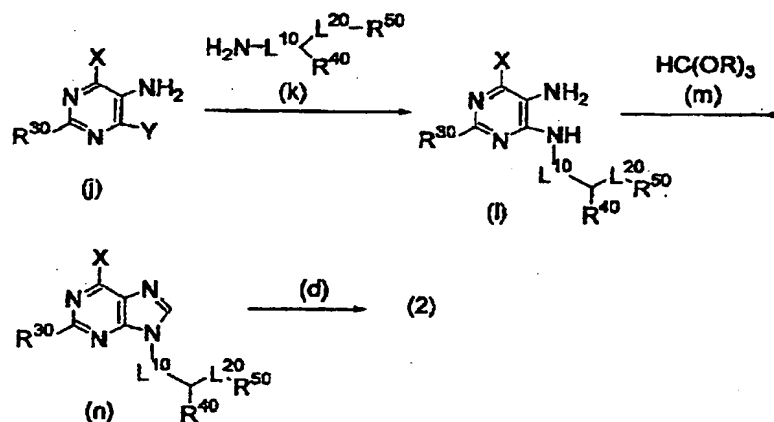
Synthesis route for purine derivatives expressed by the general formula (2) ---



(III)

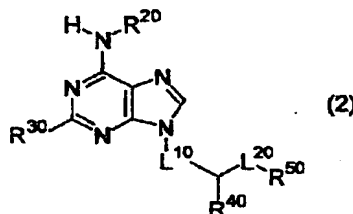
In the said synthesis route (III), A is either an aryl group of which ring constitution carbon atom number is 6 to 12 or a heterocyclic ring. R^{20} , R^{30} , R^{40} , R^{50} , L^{10} , and L^{20} indicate the same meanings listed above. In the general formula (2), when the substitution group of the aryl group of which ring constitution carbon atom number is 6 to 12 or a heterocyclic ring in R^{50} is an amino group, the contact reduction of the nitro compound (i) with platinum oxide or palladium carbon in the solvent such as ethanol, ethyl acetate, methanol, and THF results in the purine derivative (2") of the present invention. Further, the said purine derivative (2") may be also obtained by the reduction of the nitro compound (i) with iron or zinc in acetic acid or with tin (II) chloride in ethanol.

Synthesis route for purine derivatives expressed by the general formula (2) -- (IV)



In the said synthesis route (IV), Y is a halogen atom and R is an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms. X, R^{30} , R^{40} , R^{50} , L^{10} , and L^{20} indicate the same meanings listed above. The pyrimidine compound (l), obtained by the reaction of the pyrimidine compound (j) and the amine compound (k), is reacted with ortho-formic acid ester to obtain the purine compound (n) by closing a ring. Then this is reacted with amine compound (d) in order to obtain the purine derivative expressed by the general formula (2) of the present invention.

The representative purine derivatives expressed by the general formula (2) are shown in Table 1 (Tables 1-1, 1-2, 1-3). In Tables 1-1 and 1-2, both of L^{10} and L^{20} are a single bond.



YTH TRANSLATION
JP 2000-72773A

Table 1-1

Compounds	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	Manufacturing Example
1	CH ₃	CF ₃	H	2- quinolyl	1
2	CH ₃	CF ₃	H	3- thienyl	2
3	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3- amino phenyl	
4	CH ₃	CF ₃	H	1- methyl- 2- benzoimidazolyl	5
5	CH ₃	CF ₃	H	1, 2, 3, 4- tetrahydro quinoline- 2- yl	6
6	CH ₃	CF ₃	H	2- furyl	7
7	CH ₃	CF ₃	H	2- thienyl	8
8	CH ₃	CF ₃	H	8- quinolyl	9
9	iso-butyl	CF ₃	H	phenyl	19
10	CH ₃	CF ₃	H	3, 5- di- t- butyl -4- hydroxy phenyl	22
11	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2- thienyl	
12	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	2- pyridyl	
13	CH ₃	CF ₃	H	3- pyridyl	
14	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	
15	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- amino) thienyl	
16	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- carboxyl) thienyl	
17	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- dimethyl amino) thienyl	
18	CH ₃	CF ₃	H	3- amino phenyl	4
19	CH ₃	CF ₃	H	3- dimethyl amino phenyl	21

Table 1-2

Compounds	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	Manufacturing example
20	CH ₃	F	H	phenyl	3
21	CH ₃	F	H	3- chloro phenyl	10
22	CH ₃	F	CH ₃	phenyl	11
23	CH ₃	F	H	3- nitro phenyl	12
24	CH ₃	F	H	2- quinolyl	
25	CH ₃	F	H	1- methyl- 2- benzoimidazolyl	
26	CH ₃	F	H	1, 2, 3, 4- tetrahydro quinoline- 2- yl	
27	CH ₃	F	H	2- furyl	
28	CH ₃	F	H	3- thienyl	
29	CH ₃	F	H	2- thienyl	
30	CH ₃	F	H	8- quinolyl	
31	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	2- thienyl	
32	CH ₂ CH ₃	F	H	2- pyridyl	
33	CH ₃	F	H	3- pyridyl	
34	CH ₃	F	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	
35	CH ₃	F	H	5- thiazolyl	
36	CH ₃	F	H	5- (3- carboxyl) thienyl	
37	CH ₃	F	H	5- (3- dimethyl amino) thienyl	
38	CH ₃	F	H	3- amino phenyl	
39	CH ₃	F	H	3- dimethyl amino phenyl	
40	CH ₂ CH ₃	F	H	3- amino phenyl	
41	CH ₃	F	H	3- carboxy phenyl	

Table 1-3

Comp.	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	L ¹⁰	L ²⁰	M.Ex
-------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------

42	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2- fluoro phenyl	—	—	13
43	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	phenyl	—	—	15
44	furfuryl	CF ₃	H	phenyl	—	—	16
45	CH ₂ Ph	CF ₃	H	phenyl	—	—	18
46	CH ₃	CF ₃	H	4- biphenyl	—	—	20
47	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	3- dimethyl amino phenyl	—	—	
48	CH ₃	CF ₃	H	2- quinolyl	CH ₂	CH ₂	
49	CH ₃	CF ₃	H	2- furyl	CH ₂	—	
50	CH ₃	CF ₃	H	3- thienyl	CH ₂	—	
51	CH ₃	CF ₃	H	2- thienyl	CH ₂	—	
52	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3- thienyl	CH ₂	—	
53	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	2- thienyl	CH ₂	—	
54	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2- thienyl	CH ₂ CH ₂	CH ₂	
55	CH ₂ Ph	CF ₃	CH ₃	2- thienyl	CH ₂ CH ₂	—	
56	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3- thienyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
57	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2- pyridyl	—	—	
58	CH ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	H	3- pyridyl	CH ₂	CH ₂	
59	furfuryl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4- pyridyl	—	—	
60	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5- thiazolyl	—	—	
61	CH ₃	CF ₃	H	5- pyrimidyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
62	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- amino) thienyl	—	CH ₂	
63	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5- (3- carboxyl) thienyl	—	—	
64	CH ₃	CF ₃	H	5- (3- dimethyl amino) thienyl	CH ₂ CH ₂	—	
65	CH ₂ CH ₂ Ph	F	H	3- amino phenyl	—	—	
66	furfuryl	F	H	3- dimethyl amino phenyl	—	—	
67	3- pyridyl methyl	F	H	3- amino phenyl	—	—	
68	CH ₂ CH ₂ OMe	F	H	3- dimethyl amino phenyl	—	—	
69	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₃	3- thienyl	—	—	
70	CH ₃	CF ₃	H	5- thiazolyl	—	—	
71	CH ₃	CF ₃	H	5- pyrimidyl	—	—	
72	CH ₂ CH ₂ OMe	F	CH ₃	3- thienyl	—	—	
73	CH ₃	F	H	5- pyrimidyl	—	—	
74	CH ₃	F	H	5- (3- amino) thienyl	—	—	

Then, the representative compound examples for the purine derivatives expressed by the general formula (1) are listed in Table 2. The purine derivatives which may be included in both of the general formulae (1) and (2) were listed only in Table 1.

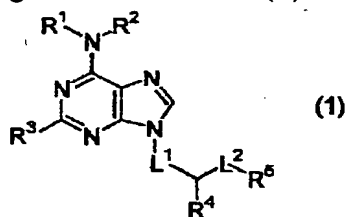


Table 2

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ¹	L ²	M. Ex
75	CH ₃	H	CF ₃	H	1- naphthyl	—	—	14

YTH TRANSLATION
JP 2000-72773A

76	CH ₃	H	CF ₃	H	2- naphthyl	-	-	17
77	CH ₃	H	H	H	phenyl	-	-	
78	CH ₃	H	H	H	phenyl	CH ₂	-	
79	CH ₃	H	H	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
80	CH ₃	CH ₃	H	H	phenyl	-	-	
81	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	phenyl	-	-	
82	CH ₃	H	H	H	2- thienyl	-	-	
83	CH ₃	H	H	H	3- thienyl	CH ₂	CH ₂	
84	CH ₃	H	CF ₃	H	phenyl	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
85	CH ₂ Ph	CH ₃	CF ₃	CH ₃	phenyl	-	-	
86	CH ₃	CH ₃	CF ₃	H	phenyl	CH ₂ CH ₂	-	
87	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃	phenyl	-	-	
88	CH ₃	H	Br	H	phenyl	-	-	
89	CH ₃	H	Br	H	phenyl	CH ₂	-	
90	CH ₃	H	Br	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
91	CH ₃	CH ₃	Br	H	phenyl	-	-	
92	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	phenyl	-	-	
93	CH ₃	H	Cl	H	2- thienyl	-	-	
94	CH ₃	H	Cl	H	3- thienyl	CH ₂	CH ₂	
95	CH ₂ Ph	H	Cl	H	phenyl	-	-	
96	CH ₃	H	NO ₂	H	phenyl	-	-	
97	CH ₃	H	NO ₂	H	phenyl	CH ₂	-	
98	CH ₃	H	NO ₂	H	phenyl	CH ₂	CH ₂	
99	CH ₃	CH ₃	NO ₂	H	phenyl	-	-	
100	CH ₃	H	H	H	3- nitro phenyl	-	-	
101	CH ₃	H	H	H	3- amino phenyl	-	-	
102	CH ₃	H	H	H	3- dimethyl amino phenyl	-	-	
103	CH ₃	H	H	H	3- carboxy phenyl	-	-	
104	CH ₃	H	H	H	2- fluoro phenyl	-	-	

The purine derivatives expressed by the general formulae (1) or (2) of the present invention may be converted to their physiologically allowable salts by following the ordinary methods. Examples of such the salts are: acid added salts with inorganic salts such as chlorides, carbonates, sulfates, phosphates, hydrobromate, and hydriodate; and acid added salts with organic acids such as acetate, oxalate, malonate, succinate, maleate, fumarate, lactate, malate, citrate, tartarate, and methane sulfonate.

The liver disease treatment agent of the present invention may be utilized by human as the ordinary orally administrated agent or the non- orally administrated agent (injection agent). For the medicine forming of the purine derivatives expressed by the general formula (1) which is the effective component of the liver disease treatment agent of the present invention, the ordinary methods in the technical field of the medicine forming may be utilized. Agent types are: tablet, granule, powder, capsule, suspension, injection solution, and suppository.

For the manufacturing of the said liver disease treatment agent, the ordinary filler, disintegration agent, binder, lubricant, colorant, and dilutant may be added. Examples of the filler are: lactose, D-mannitol, crystalline cellulose, and glucose. Examples of the disintegration agent are: starch and carboxy methyl cellulose calcium (CMC- Ca). Examples of the binder are: hydroxy propyl cellulose (HPC) and polyvinyl pyrrolidone (PVP). And examples of the lubricant are magnesium stearate and talc.

The human dosage as the injection agent is usually in the range from 0.5 mg to 100 mg per day as the amount of the purine derivatives expressed by the general formula (1) or of their pharmaceutically allowable salts, which is the effective component of the liver disease treatment agent of the present invention. In the case of the oral administration agent, the amount in the range from 5 mg to 1000 mg per day is selected.

The purine derivatives expressed by the general formula (1) of the present invention may be used as the liver disease treatment agent by combining with the effective component of the known liver disease treatment agents such as interferon and *glycyrrhizine*.

[Examples]

[Physiological Test 1]

Evaluation of liver damage suppression effect in mouse liver damage model induced by *Concanavaline A* (Con. A) [Con. A: GPT inhibition % (30 mg/kg, p. o.)]

(Test method)

Physiological saline of Con. A (2.5 mg/ml) was administered to BALB/C mouse (manufactured by Japan Charles River, 17 to 22 g female; obtained from Japan Bio-Material Center) at the ratio of 12.5 mg/kg from the tail vein. After 24 hours, the blood sample was obtained from the abdominal main artery, the obtained blood was separated by centrifugal force, and the plasma was obtained. The measurement of GPT (trans-aminase) within plasma was carried out by the automatic analyzer (7060 type, manufactured by Hitachi) by the enzyme method with *Autocela* ALT (manufactured by Dai-ichi Kagaku Yakuhin). The tested compound (30 mg/kg) was suspended into 1% methyl cellulose (MC) aqueous solution and orally administered an hour prior to Con. A administration. As a control, 1% methyl cellulose aqueous solution was employed.

[Physiological Test 2]

Evaluation of liver damage suppression effect in mouse liver damage model induced by lipo-polysaccharide- galactosamine [LPS- GalN: GPT inhibition % (30 mg/kg, p. o.)]

(Test method)

Five week old BALB/C type male mice (manufactured by Japan Charles River) was employed as a group of six. They were administered with aqueous solution of D-galactosamine (700 mg/kg) to the abdominal cavity. Then physiological saline of lipo-polysaccharide (3 µg/kg) was administered through the tail vein. After 8 hours, the blood sample was obtained from abdominal main vein under ether anesthesia. The obtained blood was separated by centrifugal force and the plasma was obtained. The measurement of GPT (trans-aminase) within plasma was carried out by the automatic analyzer (7060 type, manufactured by Hitachi) by the enzyme method with *Autocela* ALT (manufactured by Dai-ichi Kagaku Yakuhin). The tested compound (30 mg/kg)

was suspended into 1% methyl cellulose (MC) aqueous solution and orally administrated an hour prior to the administration of the D- galactosamine and lipo-polysaccharide. As a control, 1% methyl cellulose aqueous solution was employed.

(Test results)

The results for some compounds among the compounds described in the manufacturing examples later are shown in Table 3. Here, the suppression ratio was calculated by the equation below:

Suppression ratio (%) = [(Average GPT value in the control group) – (Average GPT value in the group administrated by the tested compound)]/ [Average GPT value in the control group] x 100.

Table 3

Tested Compounds	GPT Suppression Ratio % (30 mg/kg, p. o.)	
	Con. A	LPS-GalN
Compound 2	80.2	--
Compound 6	53.3	--
Compound 7	74.4	86.8
Compound 10	47.7	--
Compound 18	58.8	--
Compound 19	49.0	--
Compound 20	74.6	--
Compound 21	57.9	--
Compound 22	60.0	--
Compound 23	91.4	92.7
Compound 46	58.0	--

According to Table 3, it was confirmed that the purine derivatives expressed by the general formula (1) has a strong GPT escape suppression effect against the liver damage induced by Con. A and by lipo-polysaccharide- galactosamine.

[Toxicity Test]

BALB/C type female mouse (17 to 24 g, manufactured by Japan Charles River) was orally administrated by the tested compounds and the death condition up to 7 days after the administration was observed. The tested compounds was suspended in 1% methyl cellulose (MC) aqueous solution and administrated at the volume of 10 ml/kg.

The toxicity test result is presented in Table 4.

Table 4

Tested Compounds	Dosage – Death Condition (death number/administrated number)
Compound 2	1000 mg/kg – (0/3)
Compound 7	500 mg/kg – (0/3)
Compound 18	500 mg/kg – (0/1)
Compound 19	500 mg/kg – (0/3)

Therefore, a high safety of the purine derivatives in Table 4, which are included in the general formula of the present invention, was clarified.

The tested compounds in Tables 3 and 4 indicate the purine derivatives below. The manufacturing examples and physical property data of these compounds are described later.

Compound 2: 6- (methyl amino)- 9- (3- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 6: 6- (methyl amino)- 9- (furfuryl)- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 7: 6- (methyl amino)- 9- (2- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 10: 6- (methyl amino)- 9- [(3, 5- di- tert- butyl- 4- hydroxy) benzyl]- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 18: 6- (methyl amino)- 9- (3- amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 19: 6- (methyl amino)- 9- (3- dimethyl amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

Compound 20: 9- benzyl- 6- (methyl amino)- 2- fluoro purine

Compound 21: 9- (3- chloro benzyl)- 6- (methyl amino)- 2- fluoro purine

Compound 22: 2- fluoro- 6- (methyl amino)- 9- (α - methyl benzyl)- purine

Compound 23: 2- fluoro- 6- (methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl)- purine

Compound 46: 6- (methyl amino)- 9- (4- phenyl benzyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine

[Manufacturing Example 1]

6- (Methyl amino)- 9- (2- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 1)

1) Manufacturing of 6- chloro- 9- (2- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

According to the method by Giner-Sorala [J. Am. Chem. Soc., 80, p5744- 5752 (1958)], 6- chloro- 2- (trifluoro methyl) purine (500 mg, 2.25 mmol) was synthesized and dissolved into 10 ml of DMF. Then, potassium carbonate (465 mg, 3.37 mmol) and 2- (chloro methyl) quinoline (598 mg, 3.37 mmol) were added and stirred for 20 hours at room temperature. After confirming the completion of the reaction, water and ethyl acetate was added and extracted by ethyl acetate. After separating the ethyl acetate layer, it was washed with water and dried by sodium sulfate anhydride. After distilling off the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate = 1 / 1; volume ratio) and slightly yellowish white powder of the title compound was obtained (390 mg, 49% yield).

¹H- NMR (CDCl₃) δ ;

5.81 (2H, s)

7.49 (1H, d, J = 8 Hz)

7.57 (1H, t, J = 8 Hz)

7.74 (1H, t, J = 8 Hz)

7.83 (1H, d, J = 8 Hz)

8.00 (1H, d, J = 9 Hz)

8.20 (1H, d, J = 9 Hz)

8.64 (1H, s)

2) Manufacturing of 6- (methyl amino)- 9- (2- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

6- Chloro- 9- (2- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine obtained in the above section 1) (380 mg, 1.08 mmol) was dissolved into 4 ml of ethanol and added with 40% monomethyl amine aqueous solution (0.5 ml) at room temperature. After stirring for 20 hours at room temperature, water (10 ml) was added. Precipitated crystal was filtered off, washed with water and dried for 3 hours under reduced pressure. As a result, 310 mg of the title compound was obtained as white powder (80% yield).

mp: 206 to 208 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.25 (3H, bs)

5.69 (2H, s)

5.85 (1H, bs)

7.42 (1H, d, J = 8 Hz)

7.56 (1H, t, J = 8 Hz)

7.74 (1H, t, J = 8 Hz)

7.80 (1H, d, J = 8 Hz)

8.04 (1H, d, J = 9 Hz)

8.10 (1H, s)

8.14 (1H, d, J = 9 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1640, 1600, 1550, 1490, 1440, 1420, 1380, 1280, 1220, 1200, 1130, 980, 940, 820, 760, 740, 640.

[Manufacturing Example 2]

6- (Methyl amino)- 9- (3- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 2)

6- Chloro- 2- (trifluoro methyl) purine (300 mg, 1.35 mmol) was dissolved into 10 ml of DMF. Then, potassium carbonate (280 mg, 2.03 mmol) and 3- (bromo methyl) thiophene (713 mg, 4.05 mmol) were added and stirred for 20 hours at room temperature. After confirming the disappearance of the raw materials, water and ethyl acetate was added and extracted by ethyl acetate. After separating the ethyl acetate layer, it was washed with water and dried by sodium sulfate anhydride. After distilling off the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2 / 1; volume ratio) and yellowish oily product of 6- chloro- 9- (3- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (180 mg) was obtained as a coarse product. This coarse product was dissolved into 4 ml of ethanol and added with 40% monomethyl amine aqueous solution (0.3 ml). After stirring for 20 hours at room temperature, water (10 ml) was added. Precipitated crystal was filtered off and washed with water. Then, after dissolving this coarse crystal into 1 ml of ethanol, 2 ml of water was added gradually. Precipitated crystal was filtered off and dried for 5 hours under reduced pressure. As a result, 80 mg of the title compound was obtained as white powder (19% yield after two processes).

mp: 162 to 166 °C

^1H -NMR (CDCl_3) δ ;

3.24 (3H, bs)

5.39 (2H, s)

5.85 (1H, bs)

7.06 (1H, dd, $J = 1, 5$ Hz)

7.29 (1H, dd, $J = 1, 3$ Hz)

7.33 (1H, dd, $J = 3, 5$ Hz)

7.79 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1640, 1500, 1440, 1350, 1340, 1290, 1250, 1220, 1190, 1120, 990, 940, 930, 800, 760, 740, 700, 640.

[Manufacturing Example 3]

9- Benzyl- 2- fluoro- 6- (methyl amino) purine (Compound 20)

1) 9- Benzyl- 6- chloro- 2- fluoro purine

2- Amino- 6- chloro purine (2.00 g, 11.8 mmol) was dissolved into 30 ml of DMF. Then, potassium carbonate (2.44 g, 17.7 mmol) and benzyl bromide (2.10 ml, 17.7 mmol) were added and stirred for 40 hours at room temperature. The reaction solution was added with water (100 ml) and stirred for another hour. Precipitated crystal was filtered off, washed with water and dried in the air overnight. This coarse crystal (2.30 g) was suspended into 30 ml of 48% tetrafluoro boric acid aqueous solution. After bringing the external temperature to -20°C , 50 ml of 0.3 M sodium nitrite aqueous solution was added dropwise by taking 40 minutes. At this condition, the reaction solution was stirred for 20 minutes, then brought back to room temperature, and stirred for another 30 minutes. Then the temperature was brought back to -20°C again and 10 N sodium hydroxide aqueous solution was added slowly for neutralization. Then, the reaction solution was added with water and ethyl acetate and extracted by ethyl acetate. After separating the ethyl acetate layer, it was washed with water and dried with sodium sulfate anhydride. After distilling off the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate = 2 / 1; volume ratio) and colorless oily product of the title compound (680 mg) was obtained (27% yield after two processes).

^1H -NMR (CDCl_3) δ ;

5.39 (2H, s)

7.30 ~ 7.40 (5H, m)

8.06 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- benzyl- 2- fluoro purine

9- Benzyl- 6- chloro- 2- fluoro purine (640 mg, 2.43 mmol) obtained in the said section 1) was dissolved in 3 ml of ethanol and added with 40% monomethyl amine aqueous solution (0.64 ml). After stirring for one hour at room temperature, water and ethyl acetate were added and the organic layer was separated. After washing the organic layer with 2 N hydrochloric acid aqueous solution until neutralization, the organic layer was washed with water and dried with sodium sulfate anhydride. After distilling off the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography

(hexane/ ethyl acetate = 3 / 1; volume ratio) and white powder of the title compound (210 mg) was obtained (30% yield).

mp: 140 to 141 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.18 (3H, bs)

5.28 (2H, s)

5.92 (1H, bs)

7.20 ~ 7.40 (5H, m)

7.64 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1660, 1580, 1540, 1500, 1450, 1390, 1360, 1340, 1240, 1160, 1000, 780, 720, 690, 640, 600

[Manufacturing Example 4]

6- (Methyl amino)- 9- (3- amino benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 18)

1) 6- Chloro- 9- (3- nitro benzyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

The said compound was obtained by the method similar to that described in section 1) of Manufacturing Example 3.

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

5.62 (2H, s)

7.61 (1H, t, J = 8 Hz)

7.71 (1H, d, J = 8 Hz)

8.24 ~ 8.27 (2H, m)

8.31 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl) – 2- (trifluoro methyl) purine

The said compound was obtained by the method similar to that described in section 2) of Manufacturing Example 3.

mp: 163 to 169 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.24 (3H, bs)

5.50 (2H, s)

5.93 (1H, bs)

7.55 (1H, t, J = 8 Hz)

7.68 (1H, d, J = 8 Hz)

7.85 (1H, s)

8.20~ 8.21 (2H, m)

3) 6- (Methyl amino)- 9- (3- amino benzyl) – 2- (trifluoro methyl) purine

6- (Methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl) – 2- (trifluoro methyl) purine (2.70 g, 7.66 mmol) was suspended into 54 ml of dioxane, added with 10% Pd/C (440 mg), and stirred for 14 hours at room temperature under hydrogen flow. Then the catalyst was filtered off with *Cellite* filtration, the solvent was distilled off under reduced pressure,

and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate). The recrystallization from ethyl acetate – hexane resulted in the white crystal of the title compound (1.60 g, 65% yield).

mp: 180.5 to 182.5 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.24 (3H, bs)

3.70 (2H, bs)

5.28 (2H, s)

5.91 (1H, bs)

6.59 (1H, bs)

6.63 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)

6.69 (1H, bd, J = 8 Hz)

7.13 (1H, t, J = 8 Hz)

7.78 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3457, 1655, 1626, 1577, 1551, 1491, 1466, 1437, 1400, 1379, 1350, 1286, 1244, 1225, 1198, 1124, 987, 935, 800, 785, 766, 713, 692, 646.

[Manufacturing Example 5]

6- (Methyl amino)- 9- (1- methyl- 2- benzoimidazolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 4)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (1- methyl- 2- benzoimidazolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.98 (3H, s)

5.80 (2H, s)

7.30 ~ 7.40 (3H, m)

7.75 (1H, dd, J = 2, 9 Hz)

8.63 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (1- methyl- 2- benzoimidazolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

mp: 210 to 220 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.22 (3H, br)

3.94 (3H, s)

5.68 (2H, s)

5.93 (1H, br)

7.30 ~ 7.40 (3H, m)

7.75 (1H, dd, J = 2, 9 Hz)

8.12 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1690, 1540, 1480, 1440, 1400, 1370, 1340, 1290, 1230, 1180, 1120, 930, 740, 630

[Manufacturing Example 6]

6- (Methyl amino)- 9- [(1, 2, 3, 4- tetrahydro quinoline – 2- yl) methyl]- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 5)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
1.60 ~ 1.80 (1H, m)
1.90 ~ 2.10 (1H, m)
3.80 ~ 3.90 (1H, m)
3.24 (3H, bs)
4.24 (1H, dd, J = 7, 14 Hz)
4.40 (1H, dd, J = 4, 14 Hz)
4.44 (1H, br)
5.92 (1H, br)
6.47 (1H, d, J = 8 Hz)
6.63 (1H, t, J = 8 Hz)
6.70 ~ 7.10 (2H, m)
7.84 (1H, s)

[Manufacturing Example 7]

9- (Furfuryl)- 6- (methyl amino)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 6)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (furfuryl)- 2- (trifluoro methyl) purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
5.50 (2H, s)
6.40 (1H, t, J = 2 Hz)
6.55 (1H, d, J = 2 Hz)
7.43 (1H, d, J = 2 Hz)
8.31 (1H, s)

2) 9- (Furfuryl)- 6- (methyl amino)- 2- (trifluoro methyl) purine

mp: 158 to 162 °C
¹H- NMR (CDCl₃) δ;
3.23 (3H, brs)
5.37 (2H, s)
5.85 (1H, br)
6.37 (1H, t, J = 2 Hz)
6.46 (1H, d, J = 2 Hz)

7.41 (1H, d, J = 2 Hz)
7.86 (1H, s)

[Manufacturing Example 8]

6- (Methyl amino)- 9- (2- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 7)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (2- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
5.69 (2H, s)
7.03 (1H, dd, J = 4, 5 Hz)
7.22 (1H, bd)
7.35 (1H, dd, J = 1, 5 Hz)
8.28 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (2- thienyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

mp: 154 to 156 °C
¹H- NMR (CDCl₃) δ;
3.23 (3H, bs)
5.55 (2H, s)
5.87 (1H, bs)
6.99 (1H, dd, J = 4, 5 Hz)
7.15 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)
7.30 (1H, dd, J = 1, 5 Hz)
7.83 (1H, s)
IR (KBr) cm⁻¹: 3294, 1649, 1581, 1549, 1491, 1443, 1400, 1371, 1354, 1325, 1286, 1221, 1198, 1130, 1039, 984, 928, 854, 800, 708.

[Manufacturing Example 9]

6- (Methyl amino)- 9- (8- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 8)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (8- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
6.13 (2H, s)
7.48 (1H, dd, J = 4, 8 Hz)
7.55 (1H, t, J = 8 Hz)
7.84 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
7.98 (1H, d, J = 7 Hz)

8.19 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)
8.80 (1H, s)
8.99 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (8- quinolyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

mp: 194 to 197 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.21 (3H, bs)

5.82 (1H, bs)

6.06 (2H, s)

7.46 (1H, dd, J = 4, 8 Hz)

7.51 (1H, dd, J = 7, 8 Hz)

7.80 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)

7.85 (1H, d, J = 7 Hz)

8.17 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)

8.24 (1H, s)

8.99 (1H, dd, J = 1, 4 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 3282, 1630, 1500, 1441, 1402, 1373, 1335, 1288, 1221, 1203, 1165, 1144, 1099, 1076, 985, 931, 876, 823, 789, 768, 710, 648, 575, 532.

[Manufacturing Example 10]

6- (Methyl amino)- 9- (3- chloro benzyl)- 2- fluoro purine (Compound 21)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 3.

1) 6- Chloro- 9- (3- chloro benzyl)- 2- fluoro purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

5.36 (2H, s)

7.20 (1H, dd, J = 1, 8 Hz)

7.30 ~ 7.40 (3H, m)

8.07 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (3- chloro benzyl)- 2- fluoro purine

mp: 156 °C

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

3.18 (3H, bs)

5.30 (2H, s)

5.94 (1H, bs)

7.16 (1H, d, J = 6 Hz)

7.20 ~ 7.40 (3H, m)

7.65 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1650, 1600, 1580, 1550, 1500, 1470, 1380, 1360, 1340, 1280, 1240, 1160, 1100, 1000, 980, 960, 870, 830, 780, 760, 450 [Note from the Translator-2], 730, 690, 640.

[Manufacturing Example 11]

6- (Methyl amino)- 9- (α - methyl benzyl)- 2- fluoro purine (Compound 22)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 3.

1) 6- Chloro- 9- (α - methyl benzyl)- 2- amino purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
1.95 (3H, d, $J = 7$ Hz)
5.10 (2H, bs)
5.77 (1H, q, $J = 7$ Hz)
7.29 ~ 7.39 (5H, m)
7.76 (1H, s)

2) 6- Chloro- 9- (α - methyl benzyl)- 2- fluoro purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
2.02 (3H, d, $J = 7$ Hz)
5.89 (1H, q, $J = 7$ Hz)
7.34 ~ 7.43 (5H, m)
8.06 (1H, s)

3) 6- (Methyl amino)- 9- (α - methyl benzyl)- 2- fluoro purine

mp: 112 to 116 $^{\circ}\text{C}$
 ^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
1.95 (3H, d, $J = 7$ Hz)
3.16 (3H, bs)
5.81 (1H, q, $J = 7$ Hz)
6.00 (1H, bs)
7.30 ~ 7.39 (5H, m)
7.65 (1H, s)

[Manufacturing Example 12]

2- Fluoro- 6- (methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl)- purine (Compound 23)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 3.

1) 6- Chloro- 9- (3- nitro benzyl)- 2- fluoro purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
5.51 (2H, s)
7.61 (1H, t, $J = 8$ Hz)
7.66 (1H, dd, $J = 1, 8$ Hz)
8.14 (1H, s)
8.20 ~ 8.30 (2H, m)

2) 2- Fluoro- 6- (methyl amino)- 9- (3- nitro benzyl)- purine

mp: 216 to 218 °C

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;

3.19 (3H, bs)

5.40 (2H, s)

6.01 (1H, bs)

7.56 (1H, t, $J = 8$ Hz)

7.64 (1H, dd, $J = 1, 8$ Hz)

7.71 (1H, s)

8.14 (1H, d, $J = 2$ Hz)

8.19 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1650, 1600, 1580, 1550, 1500, 1470, 1380, 1360, 1340, 1280, 1240, 1160, 1100, 1000, 980, 960, 870, 830, 780, 760, 450 [Note from the Translator-2], 730, 690, 640.

[Manufacturing Example 13]

9- (2- Fluoro benzyl)- 6- (benzyl amino)- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 42)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

mp: 157 to 160 °C

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;

4.86 (2H, bs)

5.43 (2H, s)

6.20 (1H, bs)

7.00 ~ 7.20 (2H, m)

7.30 ~ 7.50 (7H, m)

7.86 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1610, 1580, 1480, 1450, 1370, 1350, 1280, 1220, 1200, 1150, 1100, 1070, 940, 760, 740

[Manufacturing Example 14]

6- (Methyl amino)- 9- (1- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine (Compound 75)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (1- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
5.94 (2H, s)
7.49 ~ 7.60 (4H, m)
7.92 ~ 7.98 (3H, m)
8.05 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- (1- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl) purine

mp: 187 to 190 °C
 ^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
3.23 (3H, bs)
5.83 (2H, s)
5.88 (1H, bs)
7.44 ~ 7.60 (4H, m)
7.61 (1H, s)
7.89 ~ 8.02 (3H, m)
IR (KBr) cm^{-1} : 3298, 1655, 1547, 1491, 1443, 1396, 1375, 1346, 1288, 1227, 1200, 1119, 980, 945, 924, 798, 779, 739, 708, 648, 633, 496.

[Manufacturing Example 15]

9- Benzyl- 6- (2- methoxy ethyl amino)- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 43)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

mp: 147 to 148 °C
 ^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
3.39 (3H, s)
3.63 (2H, t, $J = 5 \text{ Hz}$)
3.89 (2H, bs)
5.38 (2H, s)
6.24 (1H, br)
7.30 ~ 7.40 (5H, m)
7.79 (1H, s)
IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 1620, 1580, 1540, 1480, 1450, 1440, 1410, 1380, 1350, 1280, 1240, 1220, 1180, 1150, 1120, 1100, 1000, 960, 940, 800, 740, 720, 700, 640, 540.

[Manufacturing Example 16]

6- (Furfuryl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 44)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

mp: 122 to 123 °C
¹H- NMR (CDCl₃) δ;
4.87 (2H, bs)
5.39 (2H, s)
6.21 (1H, bs)
6.30 ~ 6.40 (2H, m)
7.30 ~ 7.40 (6H, m)
7.79 (1H, s)
IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1620, 1570, 1480, 1440, 1410, 1390, 1380, 1340, 1280, 1240, 1220 1190, 1150, 1080, 1000, 930, 820, 800, 760, 730, 700, 640, 600, 540.

[Manufacturing Example 17]

6- (Methyl amino)-9- (2- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 76)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro-9- (2- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
5.55 (2H, s)
7.41 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)
7.52 ~ 7.56 (2H, m)
7.82 ~ 7.89 (4H, m)
8.25 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)-9- (2- naphthyl methyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine

mp: 173 to 175 °C
¹H- NMR (CDCl₃) δ;
3.25 (3H, bs)
5.55 (2H, s)
5.88 (1H, bs)
7.40 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)
7.48 ~ 7.53 (2H, m)
7.78 ~ 7.85 (5H, m)
IR (KBr) cm⁻¹: 3290, 1655, 1547, 1491, 1443, 1377, 1340, 1288, 1236, 1223, 1196, 1122, 982, 931, 800, 777, 762, 742, 634.

[Manufacturing Example 18]

6- (Benzyl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 45)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

¹H- NMR (CDCl₃) δ;

4.87 (2H, bs)
5.39 (2H, s)
6.21 (1H, bs)
7.20 ~ 7.40 (10H, m)
7.76 (1H, s)
IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1610, 1580, 1480, 1450, 1370, 1350, 1280, 1220, 1200, 1150, 1100, 1070, 940, 760, 740.

[Manufacturing Example 19]

6- (Iso-butyl amino)- 9- benzyl- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 9)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
1.01 (3H, d, J = 6 Hz)
1.90 ~ 2.10 (1H, m)
4.87 (2H, bs)
5.38 (2H, s)
5.93 (1H, bs)
7.30 ~ 7.40 (5H, m)
7.76 (1H, s)
IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1610, 1580, 1480, 1450, 1370, 1350, 1280, 1220, 1200, 1150, 1100, 1070, 940, 760, 740.

[Manufacturing Example 20]

6- (Methyl amino)- 9- (4- phenyl benzyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 46)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- (4- phenyl benzyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
5.54 (2H, s)
7.35 ~ 7.63 (9H, m)
8.26 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)-9- (4- phenyl benzyl)- 2- (trifluoro methyl)- purine

mp: 187 to 189 °C
 ^1H - NMR (CDCl_3) δ ;
3.24 (3H, bs)
5.43 (2H, s)
5.87 (1H, bs)
7.34 ~ 7.59 (9H, m)

7.82 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3304, 1635, 1489, 1439, 1377, 1340, 1282, 1225, 1194, 1122, 985, 928, 800, 752, 725, 696, 644.

[Manufacturing Example 21]

6- (Methyl amino)- 9- [(3- dimethyl amino) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine
(Compound 19)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9- [(3- dimethyl amino) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;

2.94 (6H, s)

5.41 (2H, s)

6.64 (1H, bd, $J = 8$ Hz)

6.70 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz)

6.75 (1H, t, $J = 2$ Hz)

7.23 (1H, t, $J = 8$ Hz)

8.22 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9- [(3- dimethyl amino) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine

mp: 161 to 165 $^{\circ}\text{C}$

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;

2.92 (6H, s)

3.24 (3H, bs)

5.31 (2H, s)

5.84 (1H, bs)

6.63 (1H, bd, $J = 8$ Hz)

6.67 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz)

6.77 (1H, bs)

7.20 (1H, t, $J = 8$ Hz)

7.79 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1647, 1608, 1500, 1439, 1356, 1282, 1223, 1194, 1126, 1003, 930, 860, 800, 754, 735, 712, 650.

[Manufacturing Example 22]

6- (Methyl amino)- 9- [(3, 5- di- tert- butyl- 4- hydroxy) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine (Compound 10)

The said compound was obtained by the method similar to that described in Manufacturing Example 1.

1) 6- Chloro- 9-[(3, 5- di- tert- butyl- 4- hydroxy) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine

^1H - NMR (CDCl_3) δ ;

1.41 (18H, s)
5.38 (2H, s)
7.27 (2H, s)
8.25 (1H, s)

2) 6- (Methyl amino)- 9-[(3, 5- di- tert- butyl- 4- hydroxy) benzyl]- 2- (trifluoro methyl)- purine

¹H- NMR (CDCl₃) δ;
1.41 (18H, s)
3.23 (3H, bs)
5.26 (2H, s)
5.29 (1H, s)
6.00 (1H, bs)
7.26 (2H, s)
7.80 (1H, s)

[Effects of Invention]

Purine derivatives expressed by the general formula (1) of the present invention demonstrate the superior suppression effect for the increase in the trans-aminase activity in the mouse liver damage model induced by Con. A, which is the useful liver disease model. Further, they also showed the significant suppression effect for the D-galactosamine induced liver disease model. Therefore, the purine derivatives of the present invention or their physiologically allowable salts are useful as the liver disease treatment agent such as C type hepatitis, alcohol type hepatitis, and hepatocirrhosis.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-72773

(P2000-72773A)

(43) 公開日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 473/34	3 5 1	C 0 7 D 473/34	3 5 1
A 6 1 P 1/16		A 6 1 K 31/00	6 0 1 K
C 0 7 D 473/40		C 0 7 D 473/40	

審査請求 未請求 請求項の数11 F D (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平10-259261	(71) 出願人	000108339 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号
(22) 出願日	平成10年8月28日 (1998.8.28)	(71) 出願人	000228590 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
		(72) 発明者	佐久間 昭悟 埼玉県吉川市吉川2023-1 エトワール吉川205
		(74) 代理人	100074675 弁理士 柳川 泰男

最終頁に続く

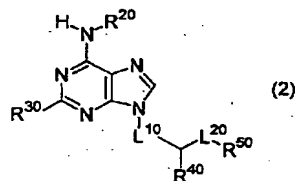
(54) 【発明の名称】 プリン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 重篤な副作用を示すことなく、顕著な肝疾患治療効果を示すプリン誘導体を提供すること。

【解決手段】 下記一般式 (2) で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩：

【化1】



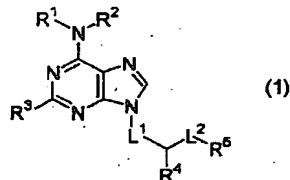
〔R²⁰は、- (CH₂)_m、-R⁵⁰を、R⁵⁰は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、置換アリール基、置換複素環基を、mは、1～6を表す；R³⁰は、フッ素原子、トリフルオロメチル基を表す；R⁴⁰は、水素原子、アルキル基を表す；R⁵⁰は、特定の置換基を有するアリール基、特定の置換基を有する複素環基を表す；L¹⁰、L²⁰は、単結合、アルキレン基を表す；但し、R²⁰がメチル基、R³⁰がトリフルオロメチル基のとき、R⁵⁰の

リール基は、特定の置換基を有する〕あるいはその類似化合物を含有する肝疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤：

【化1】



【式中、

R¹ および R² は、互いに同一であっても異なってもよく、水素原子、または - (CH₂)_n - R⁶ で表される基を表し、ここで R⁶ は、水素原子、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1～5 個有していてもよい環構成炭素原子の数が 6～12 のアリール基、または置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1～5 個有していてもよい、環構成原子として N、O および S からなる群より選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む複素環基を表し、n は、1～6 の整数を表す；R³ は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表し；R⁴ は、水素原子または炭素原子数 1～6 のアルキル基を表し；R⁵ は、置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1～5 個有していてもよい環構成炭素原子の数が 6～12 のアリール基、または置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1～5 個有していてもよい、環構成原子として N、O および S からなる群より選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む複素環基を表し；そして、

L¹ および L² は、互いに同一でも異なってもよく、単結合または炭素原子数 1～6 のアルキレン基を表す；ただし、R¹ が水素原子、R² がメチル基、L¹ および L² が共に単結合、R³ がトリフルオロメチル基であるとき、R⁵ のうち、環構成炭素原子の数が 6～12 のアリール基のフェニル基は、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、塩素原子、

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～6 のアルキルアミノ基、および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する】。

【請求項2】 一般式(1)の R⁶ が、水素原子、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基を 1～5 個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基もしくはピリミジル基を表し、そして n が 1～3 の整数を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項3】 一般式(1)の R³ が、水素原子、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、R⁴ が、水素原子またはメチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項4】 一般式(1)の R⁵ が、置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1～5 個有していてもよい、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基もしくはピリミジル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項5】 一般式(1)の R³ がハロゲン原子であって、R⁵ が、置換基として炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数 1～6 のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が 6～10 のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を 1～5 個有していてもよい、フェニル基もしくはナフチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

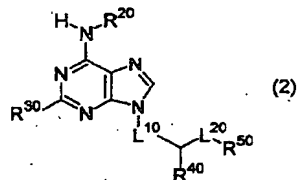
【請求項6】 一般式(1)の L¹ および L² が、ともに単結合を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項7】 一般式(1)の R¹ が水素原子を表し、R² がメチル基、イソブチル基、ベンジル基またはメトキシエチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的

に許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の肝疾患治療剤。

【請求項8】 下記一般式(2)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩：

【化2】



【式中、 R^{20} は、 $-(CH_2)_m$ 。 $-R^{20}$ で表される基を表し、ここで R^{20} は、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表し、 m は、1～6の整数を表す； R^{30} は、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し； R^{40} は、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し； R^{50} は、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表し；そして、

L^{10} および L^{20} は、互いに同一でも異なってもよく、単結合または炭素原子数1～6のアルキレン基を表す；ただし、 R^{20} がメチル基、 R^{30} がトリフルオロメチル基であるとき、 R^{50} の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基とし

て有する】。

【請求項9】 一般式(2)の R^{20} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、 m が1を表し； R^{30} が、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し； R^{40} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し； R^{50} が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、フリル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基もしくはベンゾイミダゾリル基を表し；そして、

L^{10} および L^{20} が、共に単結合を表す；ただし、 R^{20} が水素原子、 R^{30} がトリフルオロメチル基であるとき、 R^{50} のフェニル基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有することを特徴とする請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】 一般式(2)の R^{20} がメチル基を表し、 R^{30} がフッ素原子を表し、 R^{40} が水素原子またはメチル基を表し、そして R^{50} が置換基としてニトロ基、塩素原子、アミノ基もしくはジメチルアミノ基を1個有していてもよいフェニル基を表す請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】 一般式(2)の R^{20} がメチル基を表し、 R^{30} がトリフルオロメチル基を表し、 R^{40} が水素原子を表し、そして R^{50} がチエニル基またはフリル基を表す請求項8に記載のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、肝疾患治療剤として有用なプリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、市販されている肝疾患治療剤としては、インターフェロン(IFN)、ウルソデオキシコール酸、グリチルレチン酸、DL-メチオニン、グリチルリチンなどが知られている。このうち、インターフェロンは、C型肝炎に有効であることが知られているが、間質性肺炎の発生、重篤なうつ状態の発生などの重大な副作用が発生することがあることが問題とされている。また、グリチルリチンなど他の化合物は、経口投与では効果が弱いことから、通常は、服用に不便な注射剤として用いられている。従って、重篤な副作用がなく、しかも経口投与でも顕著な効果が現れる肝疾患治療剤への要

望が強い。

【0003】肝疾患治療剤としての用途を持つものではないが、プリン環を母骨格とする下記の化合物が知られている。6-(メチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)プリン(BWA78U)は、抗癌薬作用を有することが報告されている[特開昭60-226880号公報およびJ. Med. Chem., 29, p1133~1134(1986)]。6-(メチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(NCS-613)は、選択的なホスホジエステラーゼ(IV)阻害作用を有することが報告されている[J. Med. Chem., 40, p1768~1770(1997)]。また、6-(ジメチルアミノ)-9-(3-ジメチルアミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン、6-(ジメチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン、6-(ジメチルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)プリン、および6-(ジメチルアミノ)-9-(2-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリンが、抗リノウイルス作用を有することが報告されている[J. Med. Chem., 32, p1757~1763(1989)]。さらに、6-(ジメチルアミノ)-9-ベンジルプリン(特開昭60-226880号公報)、6-(メチルアミノ)-9-ベンジルプリン[J. Med. Chem., 31, p606~612(1988)]および9-(2-フルオロベンジル)プリン[J. Med. Chem., 29, p1133~1134(1986)]が、抗てんかん作用を有することがそれぞれ報告されている。

【0004】

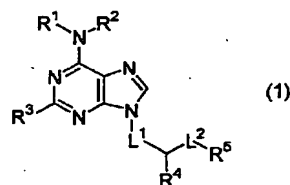
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、C型肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などの肝臓疾患の新規な治療剤および肝疾患治療に有用な新規なプリン誘導体を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は、研究の結果、下記一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が優れた肝臓障害抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、次の一般式(1)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤にある。

【0006】

【化3】



(1)

【0007】一般式(1)において、各記号の意味は次の通りである。

【0008】R¹ およびR² は、互いに同一であっても異なってもよく、水素原子、または-(CH₂)_n、-R^{*} で表される基を表し、ここでR^{*} は、水素原子、炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基を1~5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表し、nは、1~6の整数を表す。

【0009】R³ は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基を表す。

【0010】R⁴ は、水素原子もしくは炭素原子数1~6のアルキル基を表す。

【0011】R⁵ は、置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6~12のアリール基、または置換基として炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1~6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6~10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1~5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基を表す。

【0012】L¹ およびL² は、互いに同一でも異なってもよく、単結合または炭素原子数1~6のアルキレン基を表す。

【0013】ただし、R³ が水素原子、R⁴ がメチル基、L¹ およびL² が共に単結合、R⁵ がトリフルオロメチル基であるときは、R⁵ のうち、環構成炭素原子の数が6~12のアリール基のフェニル基は、炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数1~6のアルコキシ

基、塩素原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基、および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する。

【0014】本発明の肝疾患治療剤の好ましい態様は下記の通りである。

【0015】1) 一般式(1)のR⁰が、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基もしくはピリミジル基を表し、そしてnが1～3の整数を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

【0016】2) 一般式(1)のR⁰が、水素原子、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、R⁰が、水素原子またはメチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

【0017】3) 一般式(1)のR⁰が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよいキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基もしくはピリミジル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

【0018】4) 一般式(1)のR⁰がハロゲン原子であって、R⁰が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、フェニル基もしくはナフチル基を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

【0019】5) 一般式(1)のL¹ およびL² が、ともに単結合を表すプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

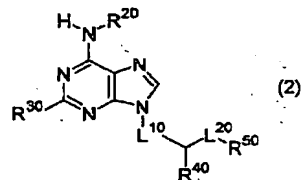
【0020】6) 一般式(1)のR¹ が水素原子を表し、R² がメチル基、イソブチル基、ペンジル基またはメトキシエチル基を表すプリン誘導体またはその薬理

学的に許容される塩を有効成分として含有する肝疾患治療剤。

【0021】また、本発明は、次の一般式(2)で表される優れた肝疾患治療効果を示す新規なプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩をも提供する。

【0022】

【化4】



【0023】一般式(2)において、各記号の意味は次の通りである。

【0024】R²⁰は、-(CH₂)_n。-R²⁰で表される基を表し、ここでR²⁰は、水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表し、mは、1～6の整数を表す。

【0025】R³⁰は、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表す。

【0026】R⁴⁰は、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表す。

【0027】R⁵⁰は、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、または置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基を表す。

【0028】そして、L¹⁰およびL²⁰は、互いに同一でも異なってもよく、単結合または炭素原子数1～6

のアルキレン基を表す。

【0029】ただし、 R^{10} がメチル基、 R^{10} がトリフルオロメチル基であるときは、 R^{10} の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有する。

【0030】一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の好ましい態様は下記の通りである。

【0031】1) R^{10} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、 m が1を表し、 R^{10} が、フッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、 R^{10} が、水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を表し、 R^{10} が、置換基として炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい、フェニル基、チエニル基、ビリジル基、フリル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基もしくはベンゾイミダゾリル基を表し、そして、 L^{10} および L^{10} が、共に単結合を表す。ただし、 R^{10} が水素原子、 R^{10} がトリフルオロメチル基であるとき、 R^{10} のフェニル基は、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、塩素原子、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、炭素原子数1～6のアルキルアミノ基および環構成炭素原子の数が6～10のアリール基からなる群より選ばれる基もしくは原子を置換基として有することを特徴とする一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0032】2) R^{10} がメチル基を表し、 R^{10} がフッ素原子を表し、 R^{10} が水素原子またはメチル基を表し、そして R^{10} が置換基としてニトロ基、塩素原子、アミノ基もしくはジメチルアミノ基を1個有していてもよいフェニル基を表す一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0033】3) R^{10} がメチル基を表し、 R^{10} がトリフルオロメチル基を表し、 R^{10} が水素原子を表し、そして R^{10} がチエニル基またはフリル基を表す一般式(2)のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0034】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)で表わされるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する肝炎治療剤について詳しく説明する。

【0035】一般式(1)のプリン誘導体において、そ

の R^1 および R^2 は、互いに同一であっても異なってもよく、水素原子、または $-(CH_2)_n$ 。- R^6 で表される基を表す。ここで R^6 は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～6のアルコキシ基、置換基としてメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～6のアルコキシ基およびフェニル基等の、環構成炭素原子の数が6～10のアリール基から選ばれる基を1～5個有していてもよい、フェニル基等の環構成炭素原子の数が6～12のアリール基、もしくは同様の置換基を有していてもよいビリジル基、フリル基、チエニル基等の環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基である。 n は、1～6の整数である。好ましくは、1もしくは2である。好ましい R^1 、 R^2 の組合わせは、 R^1 が水素原子であって、 R^2 が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、ベンジル基、メトキシエチル基、フルフリル基もしくはチエニルメチル基の場合である。

【0036】 R^3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、もしくはトリフルオロメチル基であることが好ましく、さらに好ましくは、水素原子、フッ素原子もしくはトリフルオロメチル基である。

【0037】 R^4 は、水素原子、もしくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基であり、好ましくは水素原子である。

【0038】 R^5 は、置換基としてメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素原子数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～6のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の炭素原子数1～6のアルキルアミノ基およびフェニル基等の、環構成炭素原子の数が6～10のアリール基から選ばれる基もしくは原子を1～5個有していてもよい環構成炭素原子の数が6～12のアリール基または同様の置換基を有していてもよい環構成原子としてN、OおよびSからなる群より選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基である。上記の置換基として好ましいのは、塩素原子、フッ素原子、*tert*-ブチル基、水酸基、ニトロ基、フェニル基、カルボキシ基、ジメチルアミノ基もしくはアミノ基である。環構成炭素原子の数が6～12のアリール基として好ましいのは、

10

20

30

40

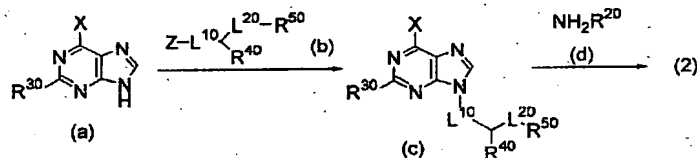
50

11

フェニル基もしくはナフチル基である。複素環基として好ましいのは、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基もしくはピリミジル基である。さらに好ましいのは、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、フリル基もしくはチエニル基である。特に好ましいのは、チエニル基もしくはフリル基である。

【0039】 L^1 および L^2 は、互いに同一でも異なってもよく、単結合またはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基等の炭素原子数1~6のアルキレン基で、好ましくは、共に単結合の場合である。

【0040】一般式(1)で表されるプリン誘導体のうち、公知の化合物、あるいは公知の方法に準じる方法で*一般式(2)の化合物の合成ルート(I)



【0046】上記合成ルート(I)の式中、 X は塩素原子または臭素原子等のハロゲン原子を、 Z は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トシルオキシ基またはメシルオキシ基等の脱離基を表す。 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 L^1 および L^2 は、それぞれ前記の意味を有する。プリン化合物(c)は、プリン化合物(a)と化合物(b)とを反応させることにより得られる。この反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジクロロメタン等の溶媒中で行うことができる。原料であるプリン化合物(a)は、例えば、ギナー・ソラーラ(Giner-Sorral

12

*得られる化合物の例については、後に第2表に示す。

【0041】次に、一般式(2)で表される新規なプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩について詳しく説明する。

【0042】一般式(2)のプリン誘導体において、その R^{20} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 L^1 、 L^2 および m として好ましいのは、それぞれ一般式(1)の R^2 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 および n と同様な基、原子及び数である。

【0043】次に、一般式(2)で表される新規なプリン誘導体のいくつかの製造方法の例を示す。

【0044】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート... (I)

【0045】

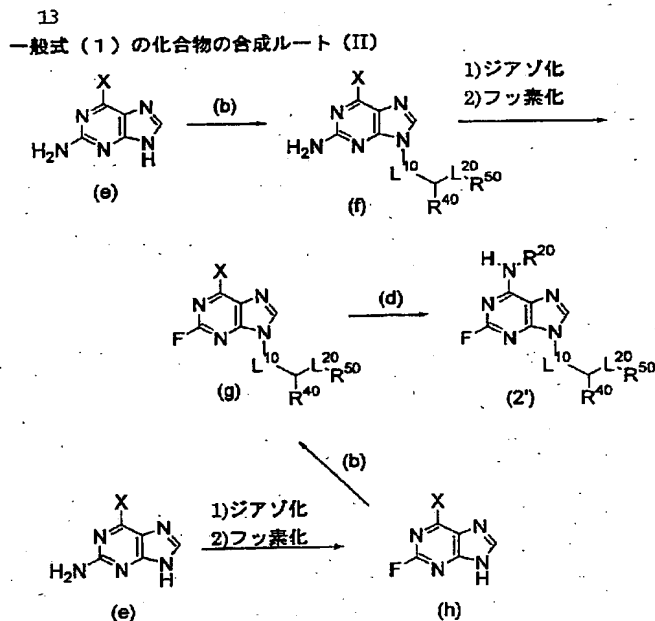
【化5】

a) 等の方法 [J. Am. Chem. Soc., 80, p 5744~5752 (1958)] により得ることができる。次いで、得られたプリン化合物(c)をアミン化合物(d)と反応させることにより本発明の一般式(2)で表されるプリン誘導体を得ることができる。この反応は、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、エタノール、メタノール、ベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中で行うことができる。

【0047】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート... (II)

【0048】

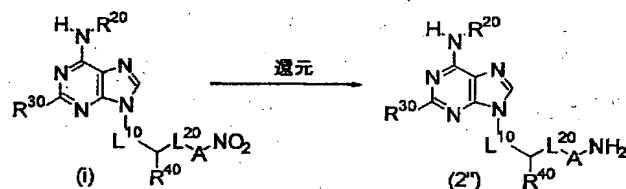
【化6】



【0049】上記合成ルート(II)の式は、一般式(2)のプリン誘導体において、 R^{30} がフッ素原子である場合の合成ルートである。X、 R^{20} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 L^{10} および L^{20} は前記と同じ意味を有する。プリン化合物(f)は、プリン化合物(e)を化合物(b)と反応させることにより得られる。この反応は、合成ルート(I)に記載の反応と同様な方法が用いられる。得られたプリン化合物(f)に、水、DMF、THF等の溶媒中、亜硝酸ナトリウムを作用させジアゾ化した後、70%フッ化水素酸-ピリジン溶液、四フッ化ホウ素酸、テトラフルオロリン酸、ヘキサフルオロゲルマニウム酸等のフッ素化剤を作用させた後、さらに水酸化ナトリウム等のアルカリを作用させることでプリン化合物(g)を得ることができる。プリン化合物(g)は、ジアゾ化およびフッ素化を先に実施することによりプリン化合物(h)を得た後、これに化合物(b)を作用させることによっても得ることができる。プリン化合物(g)にアミン化合物(d)を反応させることにより、一般式(2)で表されるプリン誘導体のうち R^{30} がフッ素原子である場合の本発明のプリン誘導体(2')を得ることができる。

【0050】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート

30 … (III)
【0051】
【化7】

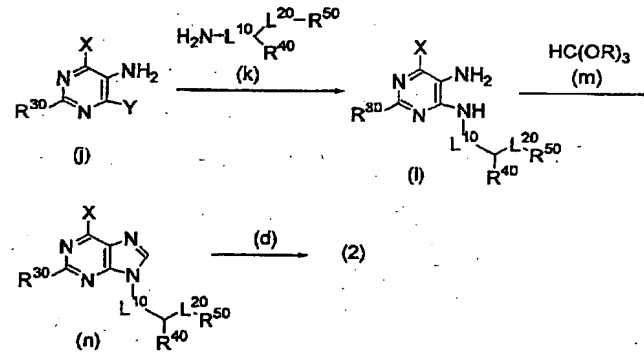


【0052】上記合成ルート(III)の式中、Aは環構成炭素原子の数が6~12のアリール基または複素環基を表し、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、 L^{10} および L^{20} は前記と同じ意味を有する。一般式(2)で、 R^{30} において、環構成炭素原子の数が6~12のアリール基または複素環基の置換基がアミノ基の場合は、ニトロ化合物(i)を、エタノール、酢酸エチル、メタノール、THF等の溶媒中、酸化白金、パラジウム炭素等を用いて接触還元することによって、本発明のプリン誘導体(2'')を得ることができる。

また、ニトロ化合物(i)を酢酸中、鉄もしくは亜鉛により、またはエタノール中、塩化スズ(I)等により還元することによっても上記のプリン誘導体(2'')を得ることができる。

【0053】一般式(2)のプリン誘導体の合成ルート… (IV)
【0054】
【化8】

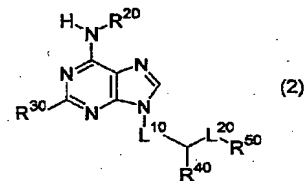
一般式(2)の化合物の合成ルート(IV)



【0055】上記合成ルート(IV)の式中、Yはハロゲン原子を、Rは炭素原子数1~6のアルキル基を表す。X、R³⁰、R⁴⁰、R⁵⁰、L¹⁰およびL²⁰は前記と同じ意味を有する。ピリミジン化合物(j)にアミン化合物(k)を反応させて得られたピリミジン化合物(l)に、オルトギ酸エステル(m)を反応させ閉環することによってプリン化合物(n)を得ることができる。次いで、これをアミン化合物(d)と反応させることにより本発明の一般式(2)で表されるプリン誘導体を得ることができる。

【0056】次に、一般式(2)で表されるプリン誘導体の代表化合物例を第1表(第1-1表、第1-2表および第1-3表)に示す。但し、第1-1表および第1-2表において、L¹⁰およびL²⁰は共に単結合である。

【0057】
【化9】



【0058】

【表1】

第1-1表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	製造例
1	CH ₃	CF ₃	H	2-キナリル	1
2	CH ₃	CF ₃	H	3-チエニル	2
3	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	3-アミノフェニル	
4	CH ₃	CF ₃	H	1-メチル-2-ベンゾイミダゾリル	5
5	CH ₃	CF ₃	H	1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル	6
6	CH ₂	CF ₂	H	2-フリル	7
7	CH ₂	CF ₂	H	2-チエニル	8
8	CH ₂	CF ₂	H	8-キノリル	9
9	イソブチル	CF ₃	H	フェニル	19
10	CH ₃	CF ₃	H	3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル	22
11	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	2-チエニル	
12	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	2-ピリジニル	
13	CH ₃	CF ₃	H	3-ピリジニル	
14	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4-ピリジニル	
15	CH ₂	CF ₂	H	5-(3-アミノ)チエニル	
16	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-カルボキシル)チエニル	
17	CH ₃	CF ₃	H	5-(3-ジメチルアミノ)チエニル	
18	CH ₃	CF ₃	H	3-アミノフェニル	4
19	CH ₃	CF ₃	H	3-ジメチルアミノフェニル	21

【0059】

【表2】

第1-2表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	製造例
20	CH ₃	F	H	フェニル	3
21	CH ₃	F	H	3-クロロフェニル	10
22	CH ₃	F	CH ₃	フェニル	11
23	CH ₃	F	H	3-ニトロフェニル	12
24	CH ₃	F	H	2-キノリル	
25	CH ₃	F	H	1-メチル-2-ベンゾイミダゾリル	
26	CH ₃	F	H	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル	
27	CH ₃	F	H	2-フリル	
28	CH ₃	F	H	3-チエニル	
29	CH ₃	F	H	2-チエニル	
30	CH ₃	F	H	8-キノリル	
31	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	2-チエニル	
32	CH ₂ CH ₃	F	H	2-ピリジニル	
33	CH ₃	F	H	3-ピリジニル	
34	CH ₃	F	CH ₂ CH ₃	4-ピリジニル	
35	CH ₃	F	H	5-チアゾリル	
36	CH ₃	F	H	5-(3-カルボキシル)チエニル	
37	CH ₃	F	H	5-(3-ジメチルアミノ)チエニル	
38	CH ₃	F	H	3-アミノフェニル	
39	CH ₃	F	H	3-ジメチルアミノフェニル	
40	CH ₂ CH ₃	F	H	3-アミノフェニル	
41	CH ₃	F	H	3-カルボキシフェニル	

【0060】

【表3】

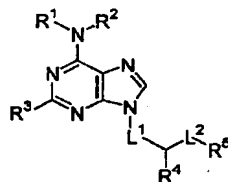
第1-3表

化合物	R ²⁰	R ³⁰	R ⁴⁰	R ⁵⁰	L ¹⁰	L ²⁰	製造例
42	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2-フルオロフェニル	-	-	13
43	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	フェニル	-	-	15
44	フルフリル	CF ₃	H	フェニル	-	-	16
45	CH ₂ Ph	CF ₃	H	フェニル	-	-	18
46	CH ₂	CF ₃	H	4-ヒ'フェニル	-	-	20
47	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
48	CH ₂	CF ₃	H	2-キノリル	CH ₂	CH ₂	
49	CH ₂	CF ₃	H	2-フリル	CH ₂	-	
50	CH ₂	CF ₃	H	3-チエニル	CH ₂	-	
51	CH ₂	CF ₃	H	2-チエニル	CH ₂	-	
52	CH ₂ CH ₂	CF ₃	H	3-チエニル	CH ₂	-	
53	CH ₂	CF ₃	CH ₂ CH ₂	2-チエニル	CH ₂	-	
54	CH ₂ CH ₂	CF ₃	CH ₂	2-チエニル	CH ₂ CH ₂	CH ₂	
55	CH ₂ Ph	CF ₃	CH ₂	2-チエニル	CH ₂ CH ₂	-	
56	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₂	3-チエニル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
57	CH ₂ Ph	CF ₃	H	2-ヒ'リジ'ル	-	-	
58	CH ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	H	3-ヒ'リジ'ル	CH ₂	CH ₂	
59	フルフリル	CF ₃	CH ₂ CH ₂	4-ヒ'リジ'ル	-	-	
60	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5-チアゾ'リル	-	-	
61	CH ₂	CF ₃	H	5-ヒ'リミジ'ル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
62	CH ₂	CF ₃	H	5-(3-アミノ)チエニル	-	CH ₂	
63	CH ₂ Ph	CF ₃	H	5-(3-カルボ'キシル)チエニル	-	-	
64	CH ₂	CF ₃	H	5-(3-ジ'メチルアミノ)チエニル	CH ₂ CH ₂	-	
65	CH ₂ CH ₂ Ph	F	H	3-アミノフェニル	-	-	
66	フルフリル	F	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
67	3-ヒ'リジ'ルメチル	F	H	3-アミノフェニル	-	-	
68	CH ₂ CH ₂ OMe	F	H	3-ジ'メチルアミノフェニル	-	-	
69	CH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃	CH ₂	3-チエニル	-	-	
70	CH ₂	CF ₃	H	5-チアゾ'リル	-	-	
71	CH ₂	CF ₃	H	5-ヒ'リミジ'ル	-	-	
72	CH ₂ CH ₂ OMe	F	CH ₂	3-チエニル	-	-	
73	CH ₂	F	H	5-ヒ'リミジ'ル	-	-	
74	CH ₂	F	H	5-(3-アミノ)チエニル	-	-	

【0061】次に、一般式(1)で表されるプリン誘導体の代表化合物例を第2表に示す。なお、一般式(1)と一般式(2)の双方に包含されるプリン誘導体については、第1表にのみ例示した。

【0063】
【表4】

【0062】
【化10】



第2表

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ¹	L ²	製造例
75	CH ₃	H	CF ₃	H	1-ナフチル	-	-	14
76	CH ₃	H	CF ₃	H	2-ナフチル	-	-	17
77	CH ₃	H	H	H	フェニル	-	-	
78	CH ₃	H	H	H	フェニル	CH ₂	-	
79	CH ₃	H	H	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
80	CH ₃	CH ₃	H	H	フェニル	-	-	
81	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	フェニル	-	-	
82	CH ₃	H	H	H	2-チエニル	-	-	
83	CH ₃	H	H	H	3-チエニル	CH ₂	CH ₂	
84	CH ₃	H	CF ₃	H	フェニル	CH ₂	CH ₂ CH ₂	
85	CH ₂ Ph	CH ₃	CF ₃	CH ₃	フェニル	-	-	
86	CH ₃	CH ₃	CF ₃	H	フェニル	CH ₂ CH ₂	-	
87	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃	フェニル	-	-	
88	CH ₃	H	Br	H	フェニル	-	-	
89	CH ₃	H	Br	H	フェニル	CH ₂	-	
90	CH ₃	H	Br	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
91	CH ₃	CH ₃	Br	H	フェニル	-	-	
92	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	フェニル	-	-	
93	CH ₃	H	Cl	H	2-チエニル	-	-	
94	CH ₃	H	Cl	H	3-チエニル	CH ₂	CH ₂	
95	CH ₂ Ph	H	Cl	H	フェニル	-	-	
96	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	-	-	
97	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	CH ₂	-	
98	CH ₃	H	NO ₂	H	フェニル	CH ₂	CH ₂	
99	CH ₃	CH ₃	NO ₂	H	フェニル	-	-	
100	CH ₃	H	H	H	3-ニトロフェニル	-	-	
101	CH ₃	H	H	H	3-アミノフェニル	-	-	
102	CH ₃	H	H	H	3-ジメチルアミノフェニル	-	-	
103	CH ₃	H	H	H	3-カルボキシフェニル	-	-	
104	CH ₃	H	H	H	2-フルオロフェニル	-	-	

【0064】本発明の一般式(1)あるいは一般式(2)で表されるプリン誘導体は、いずれも常法に従ってその薬理学的に許容される塩への変換を行うことができる。かかる塩としては、例えば、塩酸塩、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機塩との酸付加塩、又は酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0065】本発明の肝疾患治療剤は、ヒトに対して一般的な経口投与剤あるいは非経口投与剤(注射剤)として利用できる。本発明の肝疾患治療剤の薬効成分である一般式(1)で表されるプリン誘導体の製剤化のためには、製剤の技術分野で通常の方法を利用することができる。剤型としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬などの一般的な剤型が利用でき

る。

【0066】上記の肝疾患治療剤の製造に際しては、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いることもできる。賦形剤の例としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが挙げられる。崩壊剤の例としては、デンプン及びカルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)などを挙げることができる。結合剤の例としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびポリビニルピロリドン(PVP)などを挙げることができる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどを挙げることができる。

【0067】ヒトに対する投与量は、本発明の肝疾患治療剤の薬効成分である一般式(1)で表されるプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の量として、注射剤の場合は、通常1日約0.5mg~100mgの範

囲の量が選ばれ、経口投与剤の場合は、通常1日約5mg～1000mgの範囲の量が選ばれる。

【0068】本発明の前記一般式(1)で表されるプリン誘導体は、必要によりインターフェロンやグリチルリチンなどのような公知の肝疾患治療剤の薬効成分と併用する形で肝疾患治療剤とすることもできる。

【0069】

【実施例】【薬理試験1】コンカナバリンA(Con. A)により誘発されるマウス肝障害モデルにおける肝臓障害抑制作用の評価[Con. A:GPT阻害%(30mg/kg, p. o.)]

【0070】(試験方法)2.5mg/mLのCon. Aの生理食塩水溶液を、BALB/Cマウス(日本チャールス・リバー(株)製の17～22g雌:日本生物材料センターから入手したもの)に12.5mg/kgの割合で尾静脈より投与し、24時間経過後に、腹部大静脈より採血し、採血した血液を遠心分離し、血漿を得た。血漿中のGPT(トランスアミナーゼ)量の測定は、オートセラALT(第一化学薬品(株)製)を用いた酵素法により自動分析装置(7060型、日立製作所(株)製)を用いて行った。被検化合物(30mg/kg)は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、Con. A投与の1時間前に経口投与した。コントロールとしては、1%メチルセルロース水溶液を用いた。

【0071】【薬理試験2】リボポリサッカライド-ガラクトサミン誘発マウス肝臓障害モデルにおける肝臓障害*

* 害抑制作用の評価[LPS-GaIN:GPT阻害%(30mg/kg, p. o.)]

【0072】(試験方法)5週令のBALB/C系雄性マウス(日本チャールス・リバー(株)製)を、一群6匹として用い、これらにD-ガラクトサミン(700mg/kg)の水溶液を腹腔内投与し、次いでリボポリサッカライド(3μg/kg)の生理食塩水溶液を尾静脈より投与し、8時間経過後に、エーテル麻酔下で腹部大静脈より採血し、採血した血液を遠心分離して、血漿を得た。血漿中のトランスアミナーゼ(GPT)の量の測定はオートセラALT(第一化学薬品(株)製)を用いた酵素法により、自動分析装置(7060型、日立製作所(株)製)にて行った。被検物質(30mg/kg)は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、D-ガラクトサミンおよびリボポリサッカライド投与の1時間前に経口投与した。コントロールとしては、1%メチルセルロース水溶液を用いた。

【0073】(試験結果)後述する製造例の化合物の内のいくつかの化合物についての試験結果を下記の第3表に示す。なお、抑制率は、下記の式により算出した値である。

【0074】抑制率(%)=[(コントロール群のGPT値の平均値)-(被検化合物投与群のGPT値の平均値)]/[コントロール群のGPT値の平均値]×100

【0075】

【表5】

第3表

被検化合物	GPT阻害率%(30mg/kg, p. o.)	
	Con. A	LPS-GaIN
化合物2	80.2	--
化合物6	53.3	--
化合物7	74.4	86.8
化合物10	47.7	--
化合物18	58.8	--
化合物19	49.0	--
化合物20	74.6	--
化合物21	57.9	--
化合物22	60.0	--
化合物23	91.4	92.7
化合物46	58.0	--

【0076】第3表より、一般式(1)で表されるプリン誘導体が、コンカナバリンAにより誘発される肝臓障害およびリボポリサッカライド-ガラクトサミンにより誘発される肝臓障害に対して、強力にGPTの逸脱抑制をすることが確認された。

【0077】【毒性試験】BALB/C系雌マウス(1

7～24g、日本チャールズリバー(株)製)に被検化合物を強制経口投与し、投与後7日までの死亡状況を観察した。被検化合物は、1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、10mL/kgの容量で投与した。

【0078】毒性試験結果を第4表に示す。

【0079】

【表6】

第4表

被検化合物	投与量-死亡状況(死亡匹数/投与匹数)
化合物2	1000mg/kg-(0/3)
化合物7	500mg/kg-(0/3)
化合物18	500mg/kg-(0/1)
化合物19	500mg/kg-(0/3)

【0080】従って、本発明の一般式(1)に包含される第4表のプリン誘導体は、安全性が高いことが明らかとなった。

【0081】尚、第3表および第4表中の被検化合物は、下記のプリン誘導体を意味する。これらの化合物の製造例あるいは物性データは後述する。

化合物2: 6-(メチルアミノ)-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物6: 6-(メチルアミノ)-9-(フルフリル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物7: 6-(メチルアミノ)-9-(2-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物10: 6-(メチルアミノ)-9-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物18: 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物19: 6-(メチルアミノ)-9-(3-ジメチルアミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

化合物20: 9-ベンジル-6-(メチルアミノ)-2-フルオロプリン

化合物21: 9-(3-クロロベンジル)-6-(メチルアミノ)-2-フルオロプリン

化合物22: 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)プリン

化合物23: 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)プリン

化合物46: 6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

【0082】[製造例1] 6-(メチルアミノ)-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物1)

1) 6-クロロ-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリンの製造

ギナー・ソーラ(Giner-Sorala)らの方法[J. Am. Chem. Soc. 80, p5744~5752 (1958)]に従い合成した6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)プリン(500mg, 2.25ミリモル)をDMF(10mL)に溶解させた後、炭

酸カリウム(465mg, 3.37ミリモル)および2-(クロロメチル)キノリン(598mg, 3.37ミリモル)を加え20時間室温にて攪拌した。反応終了を確認した後、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取した後、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1;体積比)にて精製することで微黄白色粉末である表題化合物390mgを得た。(収率49%)

【0083】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

5.81 (2H, s)

7.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.57 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7.74 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

8.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

8.20 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

8.64 (1H, s)

【0084】2) 6-(メチルアミノ)-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリンの製造

上記1)で得た6-クロロ-9-(2-キノリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(380mg, 1.08ミリモル)をエタノール4mLに溶解させた後、室温にて40%モノメチルアミン水溶液(0.5mL)を加えた。室温にて20時間攪拌した後、水(10mL)を加えた。析出した結晶を濾取した後、水で洗浄し、さらに3時間減圧乾燥することで白色粉末である標題化合物310mgを得た。(収率80%)

【0085】mp: 206~208°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

3.25 (3H, bs)

5.69 (2H, s)

5.85 (1H, bs)

7.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.56 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7.74 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

8.04 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

8.10 (1H, s)

8. 14 (1H, d, J=9Hz)

IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1640, 1600, 1550, 1490, 1440, 1420, 1380, 1280, 1220, 1200, 1130, 980, 940, 820, 760, 740, 640.

【0086】[製造例2] 6-(メチルアミノ)-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物2)

6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)プリン(300mg, 1.35ミリモル)をDMF 10mLに溶解させた後、炭酸カリウム(280mg, 2.03ミリモル)、3-(プロモメチル)チオフェン(713mg, 4.05ミリモル)を加え20時間室温にて攪拌した。原料の消失を確認した後、水および酢酸エチルを加え酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取し水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1;体積比)にて精製することで黄色油状物である6-クロロ-9-(3-チエニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(180mg)を粗体として得た。この粗体(180mg)をエタノール(4mL)に溶解させた後、40%モノメチルアミン水溶液(0.3mL)を加えた。室温にて20時間攪拌した後、水(10mL)を加え析出した結晶を濾取しさらに水で洗浄した。続いてこの粗結晶をエタノール(1mL)に溶解させた後、水(2mL)をゆっくり加えた。析出した結晶を濾取した後、5時間減圧乾燥することで白色粉末である標題化合物80mgを得た。(2工程収率19%)

【0087】mp: 162~166°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃,) δ :

3. 24 (3H, bs)
5. 39 (2H, s)
5. 85 (1H, bs)
7. 06 (1H, dd, J=1.5Hz)
7. 29 (1H, dd, J=1.3Hz)
7. 33 (1H, dd, J=3.5Hz)
7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1640, 1500, 1440, 1350, 1340, 1290, 1250, 1220, 1190, 1120, 990, 940, 930, 800, 760, 740, 700, 640.

【0088】[製造例3] 9-ベンジル-2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-プリン(化合物20)

1) 9-ベンジル-6-クロロ-2-フルオロプリン 2-アミノ-6-クロロプリン(2.00g, 11.8ミリモル)をDMF(30mL)に溶解させた後、炭酸カリウム(2.44g, 17.7ミリモル)およびベンジルブロミド(2.10mL, 17.7ミリモル)を加え40時間室温にて攪拌した。反応溶液に水(100m

L)を加えさらに1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄し一晚風乾した。この粗結晶(2.30g)を48%テトラフルオロホウ酸水溶液(30mL)に懸濁させ、外温を-20°Cとした後、0.3Mの亜硝酸ナトリウム水溶液(50mL)を40分間で滴下した。同条件にてさらに20分間攪拌した後、一旦、室温にもどし30分間攪拌した。再び-20°Cに戻し10N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり加え中和した後、反応溶液に、水および酢酸エチルを加え酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を分取し水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1;体積比)にて精製することで無色油状物である標題化合物680mgを得た。(二工程収率27%)

【0089】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃,) δ :

5. 39 (2H, s)
7. 30~7. 40 (5H, m)
8. 06 (1H, s)

20 【0090】2) 6-(メチルアミノ)-9-ベンジル-2-フルオロプリン

上記1)で得た9-ベンジル-6-クロロ-2-フルオロプリン(640mg, 2.43ミリモル)をエタノール3mLに溶解させた後、40%モノメチルアミン水溶液(0.64mL)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を2N塩酸水溶液で水層が中和するまで洗浄した後、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1;体積比)にて精製することにより白色粉末である標題化合物210mgを得た。(収率30%)

30 【0091】mp: 140~141°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃,) δ :

3. 18 (3H, bs)
5. 28 (2H, s)
5. 92 (1H, bs)
7. 20~7. 40 (5H, m)
7. 64 (1H, s)

40 IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1660, 1580, 1540, 1500, 1450, 1390, 1360, 1340, 1240, 1160, 1000, 780, 720, 690, 640, 600.

【0092】[製造例4] 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物18)

1) 6-クロロ-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

製造例3の1)と同様な方法により上記化合物を得た。

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃,) δ :

5. 62 (2H, s)

7. 61 (1H, t, J=8Hz)

7. 71 (1H, d, J=8Hz)

8. 24~8. 27 (2H, m)

8. 31 (1H, s)

【0093】2) 6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン
製造例3の2)と同様な方法により上記化合物を得た。

mp: 163~169°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 24 (3H, bs)

5. 50 (2H, s)

5. 93 (1H, bs)

7. 55 (1H, t, J=8Hz)

7. 68 (1H, d, J=8Hz)

7. 85 (1H, s)

8. 20~8. 21 (2H, m)

【0094】3) 6-(メチルアミノ)-9-(3-アミノベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン (2. 70g, 7. 66ミリモル) をジオキサン (54mL) に懸濁し、10% Pd/C (440mg) を加えて水素気流下、室温で14時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、溶媒を減圧下除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶して白色結晶の標題化合物 (1. 60g) を得た。 (収率65%)

【0095】mp: 180. 5~182. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 24 (3H, bs)

3. 70 (2H, bs)

5. 28 (2H, s)

5. 91 (1H, bs)

6. 59 (1H, bs)

6. 63 (1H, dd, J=2, 8Hz)

6. 69 (1H, bd, J=8Hz)

7. 13 (1H, t, J=8Hz)

7. 78 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3457, 1655, 162

6, 1577, 1551, 1491, 1466, 143

7, 1400, 1379, 1350, 1286, 124

4, 1225, 1198, 1124, 987, 935,

800, 785, 766, 713, 692, 646.

【0096】【製造例5】6-(メチルアミノ)-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン (化合物4)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 98 (3H, s)

5. 80 (2H, s)

7. 30~7. 40 (3H, m)

7. 75 (1H, dd, J=2, 9Hz)

8. 63 (1H, s)

【0097】2) 6-(メチルアミノ)-9-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

10 mp: 210~220°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 22 (3H, br)

3. 94 (3H, s)

5. 68 (2H, s)

5. 93 (1H, br)

7. 30~7. 40 (3H, m)

7. 75 (1H, dd, J=2, 9Hz)

8. 12 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1690, 154

20 0, 1480, 1440, 1400, 1370, 134

0, 1290, 1230, 1180, 1120, 93

0, 740, 630.

【0098】【製造例6】6-(メチルアミノ)-9-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)プリン (化合物5)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

1. 60~1. 80 (1H, m)

30 1. 90~2. 10 (1H, m)

3. 80~3. 90 (1H, m)

3. 24 (3H, bs)

4. 24 (1H, dd, J=7, 14Hz)

4. 40 (1H, dd, J=4, 14Hz)

4. 44 (1H, br)

5. 92 (1H, br)

6. 47 (1H, d, J=8Hz)

6. 63 (1H, t, J=8Hz)

6. 70~7. 10 (2H, m)

7. 84 (1H, s)

【0099】【製造例7】9-(フルフリル)-6-

(メチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)プリン (化合物6)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(フルフリル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

5. 50 (2H, s)

6. 40 (1H, t, J=2Hz)

50 6. 55 (1H, d, J=2Hz)

31

7. 43 (1H, d, J=2 Hz)
 8. 31 (1H, s)
 [0100] 2) 9- (フルフリル) -6- (メチルアミノ) -2- (トリフルオロメチル) プリン
 mp: 158~162°C
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 3. 23 (3H, br s)
 5. 37 (2H, s)
 5. 85 (1H, br)
 6. 37 (1H, t, J=2 Hz)
 6. 46 (1H, d, J=2 Hz)
 7. 41 (1H, d, J=2 Hz)
 7. 86 (1H, s)
 [0101] [製造例8] 6- (メチルアミノ) -9- (2-チエニルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン (化合物7)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6-クロロ-9- (2-チエニルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 5. 69 (2H, s)
 7. 03 (1H, dd, J=4, 5 Hz)
 7. 22 (1H, bd)
 7. 35 (1H, dd, J=1, 5 Hz)
 8. 28 (1H, s)
 [0102] 2) 6- (メチルアミノ) -9- (2-チエニルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン
 mp: 154~156°C
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 3. 23 (3H, bs)
 5. 55 (2H, s)
 5. 87 (1H, bs)
 6. 99 (1H, dd, J=4, 5 Hz)
 7. 15 (1H, dd, J=1, 4 Hz)
 7. 30 (1H, dd, J=1, 5 Hz)
 7. 83 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3294, 1649, 158
 1. 1549, 1491, 1443, 1400, 137
 1. 1354, 1325, 1286, 1221, 119
 8. 1130, 1039, 984, 928, 854, 8
 00, 708.
 [0103] [製造例9] 6- (メチルアミノ) -9- (8-キノリルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン (化合物8)
 製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。
 1) 6-クロロ-9- (8-キノリルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 6. 13 (2H, s)
 7. 48 (1H, dd, J=4, 8 Hz)

32

7. 55 (1H, t, J=8 Hz)
 7. 84 (1H, dd, J=1, 8 Hz)
 7. 98 (1H, d, J=7 Hz)
 8. 19 (1H, dd, J=1, 8 Hz)
 8. 80 (1H, s)
 8. 99 (1H, dd, J=1, 4 Hz)
 [0104] 2) 6- (メチルアミノ) -9- (8-キノリルメチル) -2- (トリフルオロメチル) プリン
 mp: 194~197°C
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 3. 21 (3H, bs)
 5. 82 (1H, bs)
 6. 06 (2H, s)
 7. 46 (1H, dd, J=4, 8 Hz)
 7. 51 (1H, dd, J=7, 8 Hz)
 7. 80 (1H, dd, J=1, 8 Hz)
 7. 85 (1H, d, J=7 Hz)
 8. 17 (1H, dd, J=2, 8 Hz)
 8. 24 (1H, s)
 20 8. 99 (1H, dd, J=1, 4 Hz)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3282, 1630, 150
 0, 1441, 1402, 1373, 1335, 128
 8, 1221, 1203, 1165, 1144, 109
 9, 1076, 985, 931, 876, 823, 78
 9, 768, 710, 648, 575, 532.
 [0105] [製造例10] 6- (メチルアミノ) -9- (3-クロロベンジル) -2-フルオロプリン (化合物21)
 製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。
 30 1) 6-クロロ-9- (3-クロロベンジル) -2-フルオロプリン
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 5. 36 (2H, s)
 7. 20 (1H, dd, J=1, 8 Hz)
 7. 30~7. 40 (3H, m)
 8. 07 (1H, s)
 [0106] 2) 6- (メチルアミノ) -9- (3-クロロベンジル) -2-フルオロプリン
 mp: 156°C
¹H-NMR (CDCl₃,) δ:
 3. 18 (3H, bs)
 5. 30 (2H, s)
 5. 94 (1H, bs)
 7. 16 (1H, d, J=6 Hz)
 7. 20~7. 40 (3H, m)
 7. 65 (1H, s)
 IR (KBr) cm⁻¹: 3350, 1650, 160
 0, 1580, 1550, 1500, 1470, 138
 0, 1360, 1340, 1280, 1240, 116
 40 0, 1100, 1000, 980, 960, 870, 8

33

30. 780, 760, 450, 730, 690, 640.

【0107】[製造例11] 6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロプリン(化合物22)

製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(α -メチルベンジル)-2-アミノプリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

5. 10 (2H, bs)

5. 77 (1H, q, $J=7\text{Hz}$)

7. 29~7. 39 (5H, m)

7. 76 (1H, s)

【0108】2) 6-クロロ-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロプリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

2. 02 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

5. 89 (1H, q, $J=7\text{Hz}$)

7. 34~7. 43 (5H, m)

8. 06 (1H, s)

【0109】3) 6-(メチルアミノ)-9-(α -メチルベンジル)-2-フルオロプリン

mp: 112~116°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

3. 16 (3H, bs)

5. 81 (1H, q, $J=7\text{Hz}$)

6. 00 (1H, bs)

7. 30~7. 39 (5H, m)

7. 65 (1H, s)

【0110】[製造例12] 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)プリン(化合物23)

製造例3と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(3-ニトロベンジル)-2-フルオロプリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

5. 51 (2H, s)

7. 61 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7. 66 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

8. 14 (1H, s)

8. 20~8. 30 (2H, m)

【0111】2) 2-フルオロ-6-(メチルアミノ)-9-(3-ニトロベンジル)プリン

mp: 216~218°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

3. 19 (3H, bs)

5. 40 (2H, s)

6. 01 (1H, bs)

34

7. 56 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7. 64 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)

7. 71 (1H, s)

8. 14 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

8. 19 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1650, 160

0, 1580, 1550, 1500, 1470, 138

0, 1360, 1340, 1280, 1240, 116

0, 1100, 1000, 980, 960, 870, 8

10 30. 780, 760, 450, 730, 690, 640.

【0112】[製造例13] 9-(2-フルオロベンジル)-6-(ベンジルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物42)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

mp: 157~160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

4. 86 (2H, bs)

5. 43 (2H, s)

20 6. 20 (1H, bs)

7. 00~7. 20 (2H, m)

7. 30~7. 50 (7H, m)

7. 86 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1610, 158

0, 1480, 1450, 1370, 1350, 128

0, 1220, 1200, 1150, 1100, 107

0, 940, 760, 740.

【0113】[製造例14] 6-(メチルアミノ)-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物75)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

5. 94 (2H, s)

7. 49~7. 60 (4H, m)

7. 92~7. 98 (3H, m)

8. 05 (1H, s)

【0114】2) 6-(メチルアミノ)-9-(1-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

mp: 187~190°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

3. 23 (3H, bs)

5. 83 (2H, s)

5. 88 (1H, bs)

7. 44~7. 60 (4H, m)

7. 61 (1H, s)

7. 89~8. 02 (3H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 3298, 1655, 154

50 7. 1491, 1443, 1396, 1375, 134

35

6. 1288, 1227, 1200, 1119, 980, 945, 924, 798, 779, 739, 708, 648, 633, 496.

【0115】[製造例15] 9-ベンジル-6-(2-メトキシエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物43)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

mp: 147~148°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 39 (3H, s)
3. 63 (2H, t, J=5Hz)
3. 89 (2H, bs)
5. 38 (2H, s)
6. 24 (1H, br)
7. 30~7. 40 (5H, m)
7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3500, 1620, 1580, 1540, 1480, 1450, 1440, 1410, 1380, 1350, 1280, 1240, 1220, 1180, 1150, 1120, 1100, 1000, 960, 940, 800, 740, 720, 700, 640, 540.

【0116】[製造例16] 6-(フルフリルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物44)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

mp: 122~123°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

4. 87 (2H, bs)
5. 39 (2H, s)
6. 21 (1H, bs)
6. 30~6. 40 (2H, m)
7. 30~7. 40 (6H, m)
7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 1620, 1570, 1480, 1440, 1410, 1390, 1380, 1340, 1280, 1240, 1220, 1190, 1150, 1080, 1000, 930, 820, 800, 760, 730, 700, 640, 600, 540.

【0117】[製造例17] 6-(メチルアミノ)-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物76)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

5. 55 (2H, s)
7. 41 (1H, dd, J=2, 8Hz)
7. 52~7. 56 (2H, m)

36

7. 82~7. 89 (4H, m)

8. 25 (1H, s)

【0118】2) 6-(メチルアミノ)-9-(2-ナフチルメチル)-2-(トリフルオロメチル)プリン
mp: 173~175°C

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

3. 25 (3H, bs)
5. 55 (2H, s)
5. 88 (1H, bs)
10 7. 40 (1H, dd, J=2, 8Hz)
7. 48~7. 53 (2H, m)
7. 78~7. 85 (5H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 3290, 1655, 1547, 1491, 1443, 1377, 1340, 1288, 1236, 1223, 1196, 1122, 982, 931, 800, 777, 762, 742, 634.

【0119】[製造例18] 6-(ベンジルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物45)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

4. 87 (2H, bs)
5. 39 (2H, s)
6. 21 (1H, bs)
7. 20~7. 40 (10H, m)
7. 76 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3270, 1610, 1580, 1480, 1450, 1370, 1350, 1280, 1220, 1200, 1150, 1100, 1070, 940, 760, 740.

【0120】[製造例19] 6-(イソブチルアミノ)-9-ベンジル-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物9)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃,) δ:

1. 01 (3H, d, J=6Hz)
1. 90~2. 10 (1H, m)
4. 87 (2H, bs)
40 5. 38 (2H, s)
5. 93 (1H, bs)
7. 30~7. 40 (5H, m)
7. 70 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3270, 1610, 1580, 1480, 1450, 1370, 1350, 1280, 1220, 1200, 1150, 1100, 1070, 940, 760, 740.

【0121】[製造例20] 6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン(化合物46)

50

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

5. 54 (2H, s)

7. 35~7. 63 (9H, m)

8. 26 (1H, s)

[0122] 2) 6-(メチルアミノ)-9-(4-フェニルベンジル)-2-(トリフルオロメチル)プリン
mp: 187~189°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3. 24 (3H, bs)

5. 43 (2H, s)

5. 87 (1H, bs)

7. 34~7. 59 (9H, m)

7. 82 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3304, 1635, 148

9, 1439, 1377, 1340, 1282, 122

5, 1194, 1122, 985, 928, 800, 7

52, 725, 696, 644.

[0123] [製造例21] 6-(メチルアミノ)-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン (化合物19)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 94 (6H, s)

5. 41 (2H, s)

6. 64 (1H, bd, $J=8\text{Hz}$)

6. 70 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

6. 75 (1H, t, $J=2\text{Hz}$)

7. 23 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

8. 22 (1H, s)

[0124] 2) 6-(メチルアミノ)-9-[(3-ジメチルアミノ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

mp: 161~165°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 92 (6H, s)

3. 24 (3H, bs)

5. 31 (2H, s)

5. 84 (1H, bs)

* 6. 63 (1H, bd, $J=8\text{Hz}$)

6. 67 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

6. 77 (1H, bs)

7. 20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

7. 79 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1647, 160

8, 1500, 1439, 1356, 1282, 122

3, 1194, 1126, 1003, 930, 860,

800, 754, 735, 712, 650.

10 [0125] [製造例22] 6-(メチルアミノ)-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン (化合物10)

製造例1と同様な方法により標題化合物を得た。

1) 6-クロロ-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 41 (18H, s)

20 5. 38 (2H, s)

7. 27 (2H, s)

8. 25 (1H, s)

[0126] 2) 6-(メチルアミノ)-9-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)ベンジル]-2-(トリフルオロメチル)プリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 41 (18H, s)

3. 23 (3H, bs)

5. 26 (2H, s)

30 5. 29 (1H, s)

6. 00 (1H, bs)

7. 26 (2H, s)

7. 80 (1H, s)

[0127]

【発明の効果】本発明の一般式(1)で表されるプリン誘導体が、有用な肝疾患モデルとされているコンカナバリンAにより誘発されるマウス肝臓障害モデルにおいて、優れたトランスアミナーゼ活性上昇抑制作用を示し、また、D-ガラクトサミン誘発肝障害モデルにおい

40 ても有意な抑制作用を示した。従って、本発明のプリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、例えばC型肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などの肝臓疾患の治療剤として特に有用である。

*

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 剛

埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社三郷研成寮

(72)発明者 小林 正

東京都国分寺市東恋ヶ窪2-33-14-311